

29 JAN. 2001

Modtaget



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



⑪ Numéro de publication : 0 618 209 A1

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt : 94400627.9

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup> : C07D 513/04, A61K 31/54,  
// (C07D513/04, 285:00,  
221:00)

⑭ Date de dépôt : 24.03.94

⑬ Priorité : 26.03.93 FR 9303458

⑭ Inventeur : Pirotte, Bernard  
5 rue Tollet  
B-4680 Oupeye (BE)  
Inventeur : De Tullio, Pascal  
255 rue de Bois de Breux  
B-4020 Jupille (BE)  
Inventeur : Masereel, Bernard  
70 rue des Vieux Fours  
B-6890 Libin (BE)  
Inventeur : Delarge, Jacques  
7 rue Hale des Chênes  
B-4140 Dolembreux (BE)  
Inventeur : Lepagnol, Jean  
4 rue L'église  
F-28210 Chaudon (FR)  
Inventeur : Renard, Pierre  
50 avenue de Villeneuve l'Etang  
F-78000 Versailles (FR)

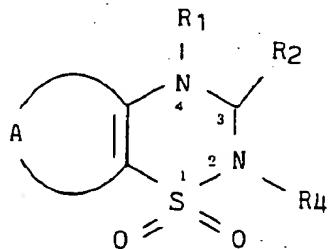
⑬ Date de publication de la demande :  
05.10.94 Bulletin 94/40

⑬ Etats contractants désignés :  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE

⑬ Demandeur : ADIR ET COMPAGNIE  
1 rue Carle Hébert  
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

⑬ Nouvelles pyridothiadiazines, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

⑬ L'invention concerne les composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, et R<sub>4</sub> sont tels que définis dans la description.  
Médicaments.

EP 0 618 209 A1

La présente invention concerne de nouvelles pyridothiadiazines, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Il est désormais reconnu que les aminoacides excitateurs et tout particulièrement le glutamate, jouent un rôle crucial dans les processus physiologiques de plasticité neuronale et dans les mécanismes sous-tendant l'apprentissage et la mémoire. Récemment, les études pathophysiologiques ont indiqué clairement qu'un déficit de la neurotransmission glutamatergique est associé étroitement avec le développement de la maladie d'Alzheimer (Neuroscience and Biobehavioral reviews, 1992, 16, 13-24 ; Progress in Neurobiology, 1992, 39, 517-545) ou lors du vieillissement cérébral (Brain Research, 1992, 589, 320-326).

Par ailleurs, d'innombrables travaux ont démontré durant les dernières années l'existence de sous-types réceptoriels aux aminoacides excitateurs et de leurs interactions fonctionnelles (Molecular Neuropharmacology, 1992, 2, 15-31).

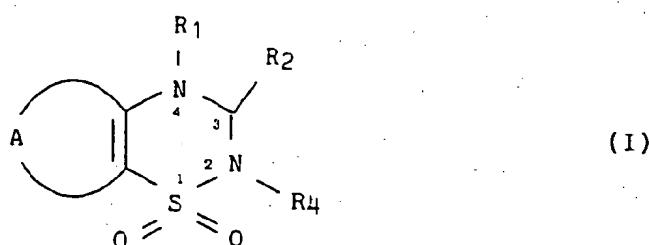
Parmi ces récepteurs, le récepteur à l'AMPA (" $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid") apparaît être le plus impliqué dans les phénomènes d'excitabilité neuronale physiologique et notamment dans ceux impliqués dans les processus de mémorisation. Pour exemple, l'apprentissage a été montré comme étant associé à l'augmentation de la liaison de l'AMPA à son récepteur dans l'hippocampe, l'une des zones cérébrales essentielles aux processus mnémocognitifs (Brain Research, 1992, 573, 228-234, Behavioral and Neural Biology, 1992, 58, 222-231). De même, les agents nootropes tels que l'aniracetam ont été décrits très récemment comme modulant positivement les récepteurs AMPA des cellules neuronales (Journal of Neurochemistry, 1992, 58, 1199-1204).

La demanderesse a présentement découvert de nouvelles pyridothiadiazines qui possèdent de façon surprenante une puissante activité facilitatrice sur le courant AMPA, qui apparaissent donc utiles au clinicien dans le traitement des pathologies impliquant le récepteur à l'AMPA. Pour exemple, il a été montré que la sensibilité du récepteur AMPA diminue lors du vieillissement cérébral (Hippocampus, 1992, 2, 457-468).

On connaît de l'art antérieur des pyridothiadiazines décrites dans la publication Kotovskaya et al. Khim. - Farm. 2h. (1979), vol. 13, n° 4, pp 54-57.

D'autres pyridothiadiazines sont également décrites dans la demande de brevet FR 2267 775 comme diurétiques.

Plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) :



40 dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un groupement choisi parmi :
  - . hydrogène,
  - . R<sub>3</sub> avec R<sub>3</sub> représentant un radical choisi parmi alkyle inférieur, alcényle inférieur et alcyryle inférieur R<sub>3</sub> étant non substitué ou substitué,
  - . cycloalkyle,
  - . cycloalkyle substitué,
  - . cycloalkylalkyle inférieur,
  - . cycloalkylalkyle inférieur substitué,
  - . acyle inférieur,
  - . alkoxy carbonyl inférieur,
  - . arylcarbonyl non substitué ou substitué sur le noyau aryle,
  - . aryloxycarbonyl non substitué ou substitué sur le noyau aryle,

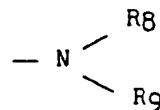
45 ou R<sub>1</sub> forme entre les atomes 3 et 4 du cycle thiadiazinique, présent dans la formule (I), une double liaison ;

50

- R<sub>2</sub> représente un groupement choisi parmi :
  - . hydrogène,
  - . R<sub>10</sub> avec R<sub>10</sub> ayant la même définition que R<sub>3</sub> ci-dessus, R<sub>10</sub> étant non substitué ou substitué,
  - . R<sub>11</sub> avec R<sub>11</sub> représentant un groupement choisi parmi cycloalkyle, cycloalkylalkyle inférieur, bicy-

cloalkyle, et bicycloalkylalkyle inférieur, R<sub>11</sub> étant non substitué ou substitué,  
 -O-R<sub>10</sub> avec R<sub>10</sub> telle que défini précédemment,  
 thioxo,  
 S-R<sub>12</sub>, dans lequel R<sub>12</sub> représente un alkyle inférieur, R<sub>12</sub> étant non substitué ou substitué,  
 5 aryle,  
 aryle substitué,  
 et

10



15

dans lequel R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical choisi parmi :

- hydrogène,
- alkyle inférieur,
- cycloalkyle,
- cycloalkylalkyle inférieur,
- un hétérocycle R<sub>13</sub> choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine, et thiomorpholine ;
- ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle R<sub>13</sub> tel que défini précédemment,

20

- R<sub>4</sub> représente un groupement choisi parmi :

25

- hydrogène,
- R<sub>14</sub>, R<sub>14</sub> ayant la même définition que R<sub>3</sub> ci-dessus, R<sub>14</sub> étant non substitué ou substitué,
- cycloalkyle,
- aryle,
- aryle substitué,
- acyle inférieur,
- alkoxycarbonyl inférieur,
- arylcarbonyl non substitué ou substitué sur le noyau aryle,
- aryloxycarbonyl non substitué ou substitué sur le noyau aryle,

30

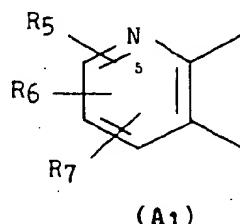
ou

R<sub>4</sub> forme entre les atomes 2 et 3 du cycle thiadiazinique, présent dans la formule (I), une double liaison ;

35

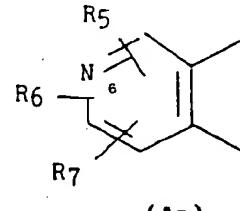
- A forme avec les 2 atomes de carbone qui le portent un noyau pyridinique choisi parmi les groupements A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> et A<sub>4</sub> :

40



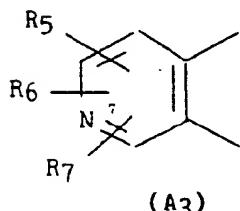
(A1)

45

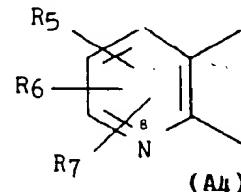


(A2)

50



et



(A4)

55

dans lesquels R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical choisi parmi : hy-

drogène, halogène, alkyle inférieur, hydroxy, thiol, alkoxy inférieur, alkyle-thio inférieur, trifluorométhyle, carboxyle, acyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, amino, alkylamino inférieur et dialkylamino inférieur, étant entendu que lorsque A représente un groupement de formule A<sub>1</sub> non substitué, R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical amino ou un radical méthyle, et R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> représentent simultanément des atomes d'hydrogène, alors R<sub>1</sub> ne peut pas être un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, étant entendu que, sauf précisions contraires,

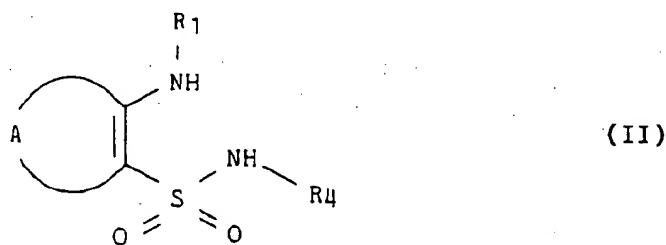
- 5 . "alkyle inférieur", "alkoxy inférieur", "acyle inférieur" et "alkyl thio inférieur" signifient des groupements linéaires ou ramifiés de 1 à 6 atomes de carbone,
- 10 . "alcényl inférieur" signifie un groupement linéaire ou ramifié de 2 à 6 atomes de carbone comprenant de 1 à 2 double liaisons,
- . "alcynyl inférieur" signifie un groupement linéaire ou ramifié de 2 à 6 atomes de carbone comprenant de 1 à 2 triple liaisons,
- . "cycloalkyle" signifie un groupement cyclique de 3 à 8 atomes de carbone,
- . "bicycloalkyle" signifie un groupement bicyclique de 6 à 12 atomes de carbone,
- 15 . "aryle" signifie phényle ou naphtyle,
- . "substitué" associé aux groupements R<sub>3</sub>, R<sub>10</sub>, et R<sub>14</sub>, signifie que ces groupements ainsi qualifiés sont substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, hydroxy, et alkoxy inférieur,
- . "substitué" associé aux groupements "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", et R<sub>11</sub>, signifie que ce groupement ainsi qualifié est substitué par un ou plusieurs radicaux ou groupes choisis parmi o xo, hydroxy, alkyle inférieur, et alkoxy inférieur,
- 20 . "substitué" associé au groupement aryle signifie que ce groupement ainsi qualifié est substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, hydroxy, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, et trifluorométhyle,
- leurs isomères optiques,
- 25 - et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour former un sel d'addition avec les composés de l'invention, on peut citer, à titre d'exemples et de façon non limitative, les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, tartrique, malique, maléique, fumarique, oxalique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, camphorique, et citrique.

30 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour salifier les composés utilisés selon l'invention, on peut citer, à titre d'exemples et de façon non limitative la soude, la potasse, la triéthylamine, la diéthylamine, l'éthanolamine, l'arginine, la lysine, et la diéthanolamine.

Un aspect de l'invention constitue le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :

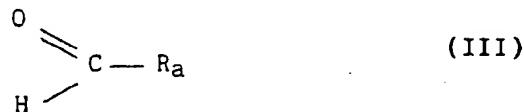
35



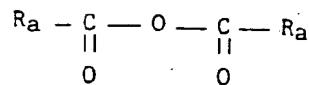
45

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> et A sont tels que définis dans la formule (I),  
a) - soit avec un composé de formule (III)

50



55 dans laquelle R<sub>a</sub> représente un groupement R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, aryle, ou aryle substitué, tels que définis dans la formule (I),  
ou, à chaud, avec un composé de formule (IV) :

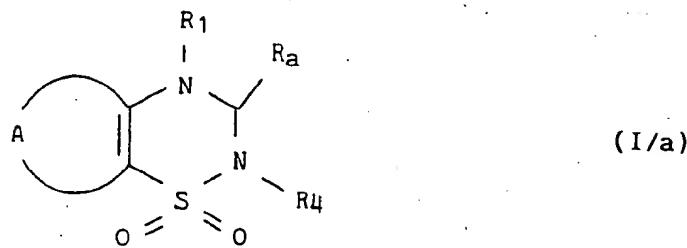


(IV)

5

pour obtenir les composés de formule (I/a) :

10



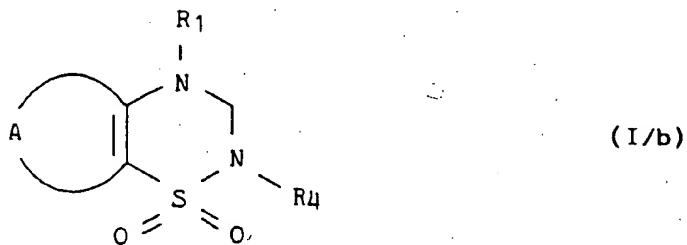
15

(I/a)

20

dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{A}$  sont tels que définis précédemment,  
 cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels  $\text{R}_2$  représente un groupement  $\text{R}_a$ ,  
 - soit avec le paraformaldéhyde, l'orthoformate d'éthyle, ou un anhydride mixte acide formique - acide acétique, pour obtenir les composés de formule (I/b) :

25



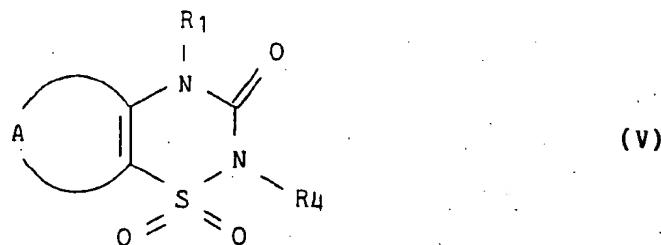
30

(I/b)

35

dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{A}$  sont tels que définis précédemment,  
 cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels  $\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène,  
 ou bien,  
 b) - avec de l'urée pour conduire aux composés de formule (V) :

40



45

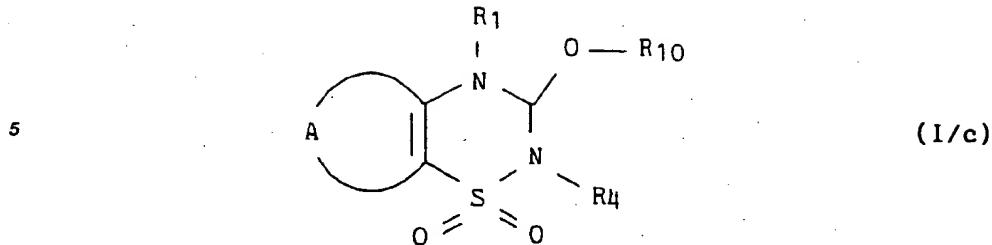
(V)

50

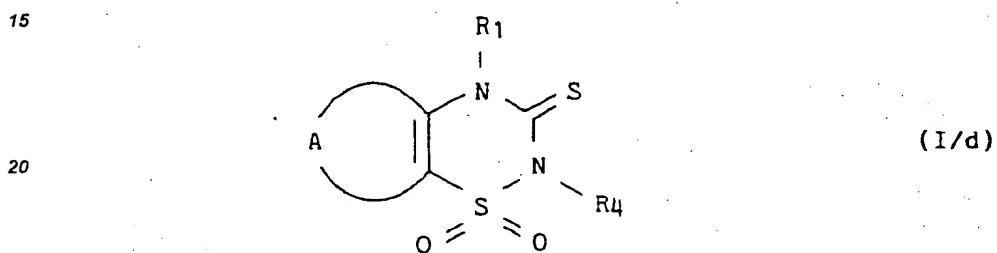
dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_4$ , et  $\text{A}$  sont tels que décrits précédemment, qui sont ensuite :  
 \* salifiés puis mis en réaction avec un composé de formule (VI) :



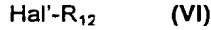
dans laquelle  $\text{R}_{10}$  est tel que défini dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène,  
 pour obtenir un composé de formule (I/c) :



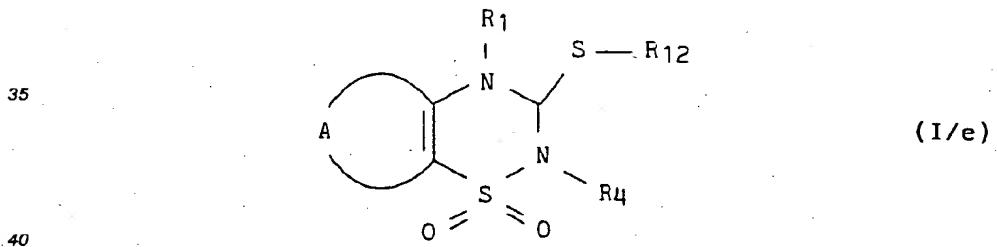
10 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>10</sub> et A sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>2</sub> représente un groupement -O-R<sub>10</sub>,  
\* ou bien soumis à un agent de thionation pour obtenir le composé de formule (I/d) :



20 25 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, et A sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>2</sub> représente un groupement thioxo,  
composé de formule (I/d) qui est mis en réaction avec un composé de formule (VI) :



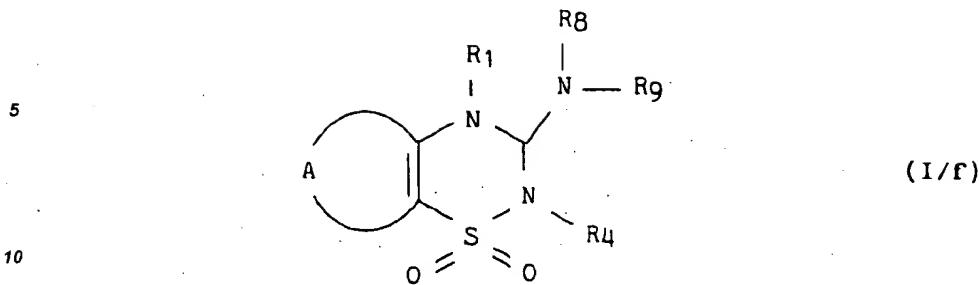
30 dans laquelle R<sub>12</sub> est tel que défini dans la formule (I) et Hal' représente un atome d'halogène pour obtenir le composé de formule (I/e) :



40 45 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>12</sub>, et A sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>2</sub> représente un groupement alkylthio,  
composés de formule (I/e) qui peuvent ensuite soumis à une amine de formule (VII) :



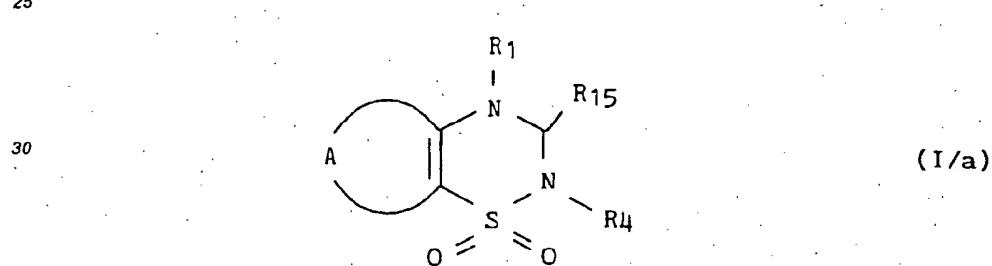
55 dans laquelle R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont tels que définis dans la formule (I) pour obtenir les composés de formule (I/f) :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, et A sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>2</sub> représente un groupement -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>,  
 15 les composés de formule (I/a) à (I/f) formant l'ensemble des composés de formule (I), étant entendu que les composés de formule (I/a), (I/b), (I/c), (I/e) et (I/f) peuvent être, le cas échéant, réduits sélectivement afin d'obtenir les composés de formule (I) correspondants où la liaison entre les atomes 2 et 3, ou entre les atomes 3 et 4, du cycle thiadiazinique est saturée.  
 les composés de formule (I) pouvant être :

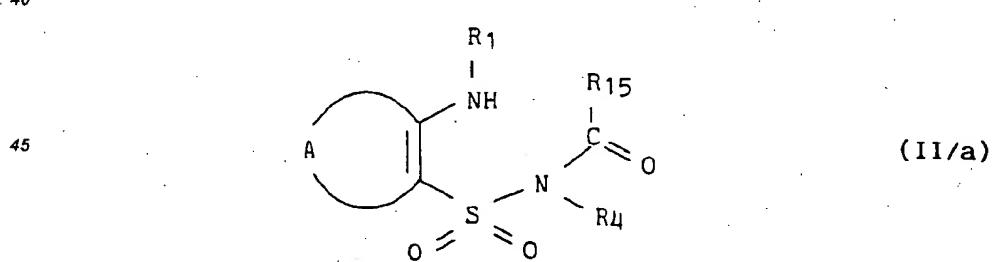
20 - purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,  
 - séparés, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,  
 - et salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.  
 L'invention comprend également le procédé d'obtention des composés de formule (I/a) :

25



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, et A sont tels que définis dans la formule (I), et R<sub>15</sub> représente un groupement R<sub>10</sub> ou R<sub>11</sub> tels que définis dans la formule (I), caractérisé en ce que :

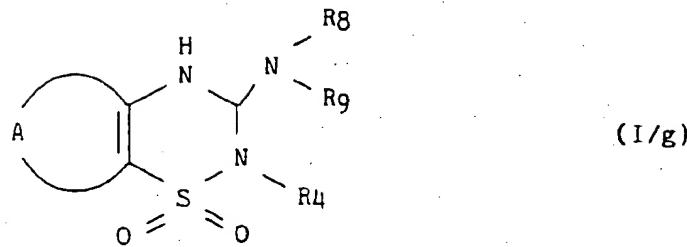
40 on soumet un composé de formule (II/a) :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>15</sub> et A sont tels que définis précédemment à un agent cyclisant, afin d'obtenir le composé de formule (I/a) correspondant, les composés de formule (I/a) ainsi obtenus pouvant être :

55 - purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,  
 - séparés, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,  
 - et salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.  
 Un autre aspect de l'invention est aussi le procédé de préparation des composés de formule (I/g) :

5



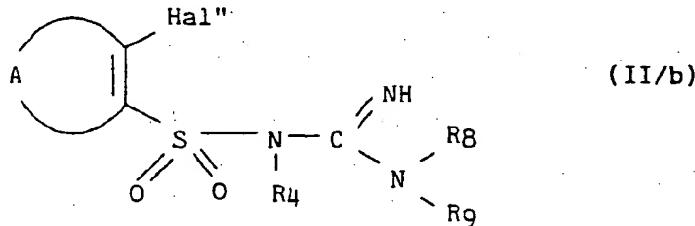
10

dans laquelle  $R_4$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ , et  $A$  sont tels que définis dans la formule (I), cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels  $R_2$  représente un groupement  $-NR_8R_9$  et  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que :

- soit on fait réagir à chaud, en milieu basique, un composé de formule (II/b) :

15

20



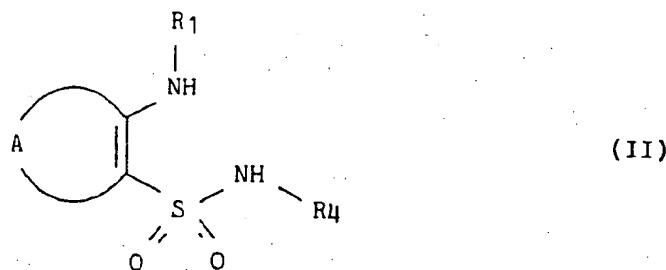
25

dans laquelle  $R_4$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ , et  $A$  sont tels que définis précédemment, et  $Hal''$  représente un atome d'halogène,

- soit on fait réagir un composé de formule (II) :

30

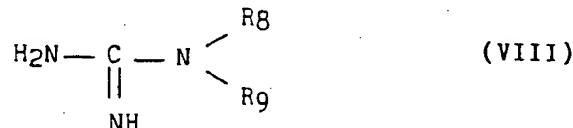
35



40

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_4$ , et  $A$  sont tels que définis précédemment, avec un composé de formule (VIII) :

45



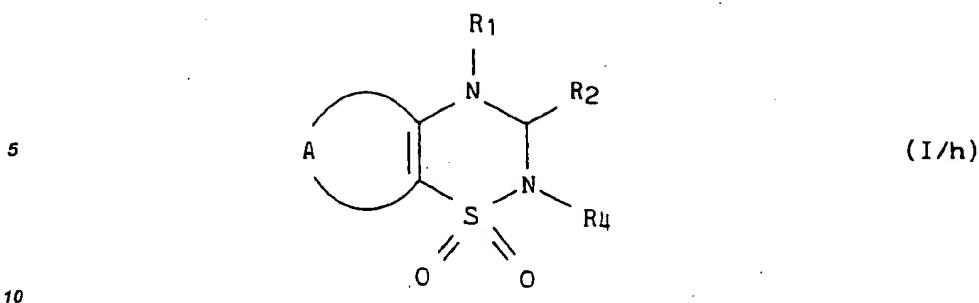
50

dans laquelle  $R_8$  et  $R_9$  sont tels que définis précédemment, afin d'obtenir le composé de formule (I/g) correspondant, les composés de formule (I/g) pouvant être :

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et l' passage sur charbon ou résine,
- séparés, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

55

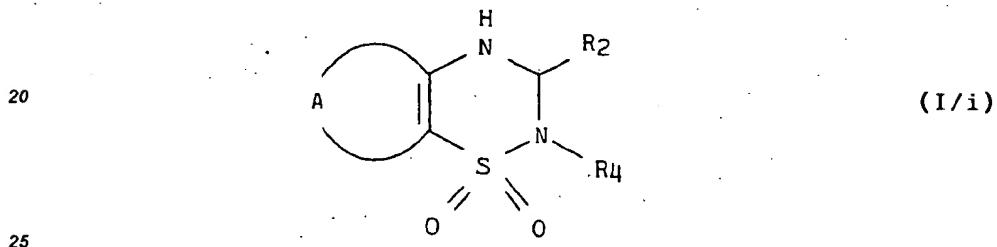
L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I/h)



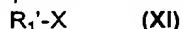
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_4$ , et  $A$  ont la même signification que dans la formule (I), étant entendu qu'au moins un des substituants  $R_1$  ou  $R_4$  est différent d'un atome d'hydrogène,

caractérisé en ce que,

15 on fait réagir un composé de formule (II/i) :

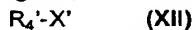


dans laquelle  $R_2$ ,  $R_4$ , et  $A$  sont tels que définis précédemment avec un composé de formule (XI) :



30 dans laquelle  $R_1'$  a la même signification que  $R_1$  tel que défini dans la formule (I) à l'exception de l'hydrogène et  $X$  représente un groupement partant,

et/ou, lorsque  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, avec un composé de formule (XII) :



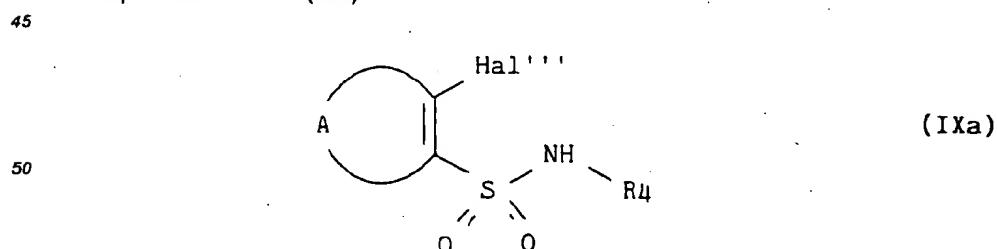
dans laquelle  $R_4'$  a la même signification que  $R_4$  tel que défini dans la formule (I) à l'exception de l'hydrogène et  $X'$  représente un groupement partant,

35 les composés de formule (I/h) ainsi obtenus pouvant être :

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, sous forme pure ou sous forme de mélange en leurs éventuels isomères optiques,
- et salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

40 Les matières premières utilisées dans les procédés précédents sont soit commerciales, soit aisément accessibles à l'homme du métier selon des procédés connus dans la littérature ou proposés lors des exemples de préparation décrits ci-après.

Les composés de formule (II) sont par exemple aisément accessibles à l'homme du métier par réaction d'un composé de formule (IXa) :

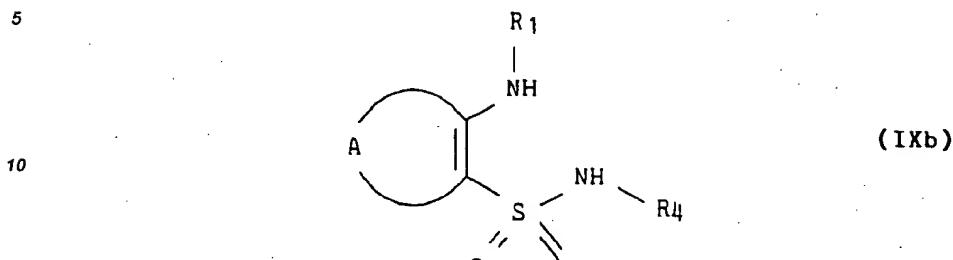


55 dans laquelle  $R_4$  et  $A$  sont tels que définis dans la formule (I) et  $Hal'''$  représente un atome d'halogène, avec une amine de formule (X) :

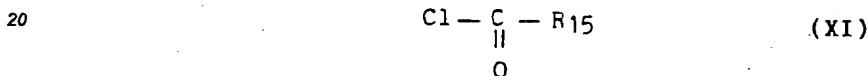


dans laquelle  $R_1$  est tel que défini dans la formule (I).

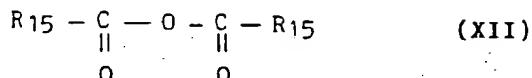
Les composés de formule (IIa) sont par exemple aisément obtenus par l'homme du métier par réaction d'un composé de formule (IXb) :



dans laquelle  $R_1$  et  $A$  sont tels que décrits dans la formule (I), avec un composé de formule (XI) :

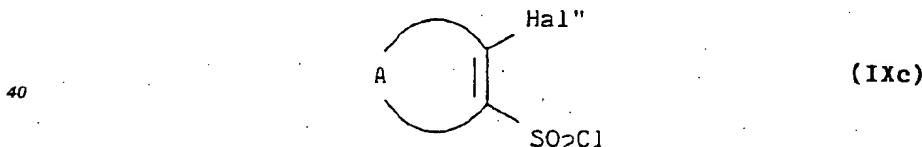


ou de formule (XII) :

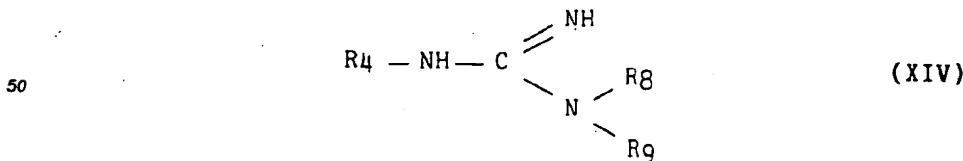


dans lesquelles  $R_{15}$  représente un groupement  $R_{10}$  ou  $R_{11}$  tels que définis dans la formule (I), éventuellement suivie d'une hydrolyse ménagée, lorsque le produit de la réaction a également été acylé sur l'azote portant le groupement  $R_1$ .

35 Les composés de formule (II/b) sont également, par exemple, aisément accessibles à l'homme du métier par réaction d'un composé de formule (IXc) :



45 dans laquelle A est tel que défini précédemment et Hal" représente un atome d'halogène, avec un composé de formule (XIV) :



55 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_8$  et  $R_9$  sont tels que définis dans la formule (I).

Les pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxydes sont également accessibles à partir de 2-chloro-3-nitro-pyridines diversement substituées.

D'un façon générale, l'introduction d'un groupement nitro (en position 3, en position 5, en positions 3 et 5) dans un anneau benzénique entraîne une diminution de l'activité oxydante.

5) s'effectue au départ d'une 2-aminopyridine. Lorsque la position 5 est occupée, seul le dérivé 3-nitro est obtenu. Lorsque la position 5 est libre, les composés mononitro en 3 ou 5 peuvent être obtenus et séparés, ainsi que le composé dinitro en 3 et 5.

5 Lorsque la 2-aminopyridine n'est pas disponible commercialement, une 2-hydroxypyridine peut dans certains cas être nitrée de façon identique. D'autre part, les 2-chloropyridines donnent accès éventuellement aux 2-aminopyridines.

10 Les substituants du noyau pyrido aisément accessibles sont les radicaux alkyles en particulier méthyle, les radicaux amino, alkylamino, et dialkylamino par réduction d'une fonction nitro, les radicaux trifluorométhyles, les radicaux halogénés, en particulier le chlore et le brome, les radicaux alkoxy, en particulier méthoxy, les radicaux carboxy et acyles.

15 Les composés de la présente invention présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes puisqu'ils peuvent potentialiser sélectivement les phénomènes électrophysiologiques excitateurs induits par l'AMPA, soit dans l'ovocyte de *Xenopus* exprimant les récepteurs au glutamate par injection d'ARNm de cortex de Rat, soit dans l'hippocampe lors de stimulation électrique des voies de neurotransmission glutamatergique.

20 Comme le montrent les études électrophysiologiques conduites vis-à-vis de l'excitabilité induite par l'AMPA exprimé dans l'ovocyte de *Xenopus* ou présent naturellement dans l'hippocampe. Ces effets sont toujours supérieurs à ceux des composés pris en référence et confèrent aux composés de l'invention des potentialités pharmacologiques et thérapeutiques vis-à-vis des troubles induits par le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique et notamment liés au récepteur AMPA.

25 La neurotransmission glutamatergique est désormais largement démontrée comme cruciale pour les processus physiologiques de l'apprentissage et de la mémoire, et plus largement pour les processus gouvernant les facultés d'attention de concentration et de vigilance. Plus particulièrement, le sous-type récepteur dénommé AMPA semble jouer un rôle fondamental pour ces processus. Les composés de la présente invention ont montré des effets pharmacologiques intéressants puisqu'ils peuvent sélectivement faciliter l'activation de ce récepteur AMPA. Ces effets sont, de façon surprenante, beaucoup plus intenses que ceux des composés de référence : le Diazoxide et l'Aniracetam.

30 Les composés de l'invention sont donc utiles en tant qu'agents facilitateurs des récepteurs AMPA et constituent donc des agents thérapeutiques pour le traitement et la prévention des pathologies liées au dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique telles que :

- les désordres mnémocognitifs associés à l'âge et aux syndromes anxieux ou dépressifs,
- les maladies neurodégénératives progressives comme par exemple la maladie d'Alzheimer, la maladie de Pick, la chorée d'Huntington et la schizophrénie,
- les séquelles des maladies neurodégénératives aigües comme par exemple l'ischémie et l'épilepsie.

35 Les composés se sont révélés également intéressants pour le traitement des pathologies de type diabétique, liées au dysfonctionnement de l'insulino sécrétion qui a été décrite récemment comme régulée par les récepteurs AMPA (British Journal of Pharmacology, 1992, 106, 354-359).

40 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule générale (I), ou un de ses sels à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules pharmaceutiquement acceptables.

45 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, à titre d'exemples et de façon non limitative, celles qui conviennent à une administration par voie orale, rectale, nasale ou parentérale et notamment les comprimés, les dragées, les gélules, les paquets, les sachets, les granules, les pilules, les granulés, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les aérosols, les capsules, les gels dermatiques et les solutions injectables ou buvables.

50 La posologie varie d'un individu à l'autre, selon l'âge, le poids, et le sexe du malade, la voie d'administration choisie, la nature et l'intensité de l'affection. Les doses utilisées s'échelonnent entre 1 et 500 mg pour un traitement, divisibles en 1 à 3 prises par 24 h.

55 Les préparations suivantes sont utiles dans la préparation des composés de l'invention. Elles ne font pas partie de l'invention.

50 Abréviations utilisées : P.F. (point de fusion), Rdt (Rendement), eq. (équivalent).

#### PREPARATION 1 :

##### (3-AMINOPYRID-2-YL)SULFONAMIDE

55 Le composé du titre est obtenu selon la technique décrite dans la littérature [R. Lejeune et al., J. Pharm. Bel. (1984), vol. 39 pp. 217-224]

**PREPARATION 2 :**

**(4-AMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

5 15 g de (4-chloropyrid-3-yl)sulfonamide sont mis en solution dans 150 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentré. La solution limpide est saturée par un courant gazeux d'ammoniaque pendant une demi heure juste avant d'être introduite dans une bombe scellée. La bombe est placée à 150°C pendant 18 heures. Ensuite, le milieu réactionnel est refroidi et concentré au rotavapor jusqu'à un volume de 30 cm<sup>3</sup>. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé avec un peu d'eau et séché.  
Rdt : 75-80 %  
10 P.F. : 212-215°C

**PREPARATION 3 :**

**(4-ISOPROPYLAMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

15 10 g de (4-chloropyrid-3-yl)sulfonamide sont dissous dans 50 cm<sup>3</sup> de méthanol et 50 cm<sup>3</sup> d'isopropylamine. La solution est introduite dans une bombe scellée et portée à 120°C pendant 18 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré à siccité sous vide (rotavapor) et le résidu est repris par 200 cm<sup>3</sup> d'eau. Le précipité correspondant du composé du titre est recueilli sur filtre et lavé à l'eau. Le précipité est redissous dans 100 cm<sup>3</sup> de NaOH dilué. La solution est décolorée au charbon, filtrée, puis acidifiée à pH 6,5-7. Le précipité cristallin obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.  
20 Rdt : 45-50 %  
P.F. : 168-171°C.

**PREPARATIONS 4 ET 5 :**

25 Ces préparations sont obtenues selon la technique décrite Eur. J. med. Chem. (1980), vol. 15 N°4, pp 299-304.

**PREPARATION 4 :**

30 **(4-CYCLOHEXYLAMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

**PREPARATION 5 :**

35 **(4-CYCLOOCTYLAMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

**PREPARATION 6 :**

**(2-AMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

40 **Stade A : (2-chloropyrid-3-yl)sulfonamide**

45 20 g de 3-amino-2-chloropyridine (commercial) sont dissous dans 200 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial et 74 cm<sup>3</sup> d'HCl concentré. Cette solution est refroidie dans un bain de glace et de sel à -10°C et diazotée par addition progressive de 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse contenant 13 g de nitrite sodique.

D'autre part, à une solution d'acide acétique (320 cm<sup>3</sup>) saturée en anhydride sulfureux, on ajoute 8 g de CuCl<sub>2</sub> dissous dans 40 cm<sup>3</sup> d'eau, puis la solution de sel de diazonium formé précédemment. Après quelques minutes, la suspension est concentrée à siccité et le résidu est repris par un mélange eau-glace, puis épuisée au diéthyléther.

50 La phase éthérée est séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrée, puis concentrée sous vide. Le résidu de chlorure de (2-chloropyrid-3-yl)sulfonyle est dissous dans 30 cm<sup>3</sup> d'acétone et additionné progressivement à 30 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentré. Après quelques minutes, sous agitation, le mélange est concentré jusqu'à siccité au rotavapor et le résidu est repris par 50 cm<sup>3</sup> d'eau. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé avec de l'eau et séché.

55 Rdt : 60-65 %  
P.F. : 185-187°C.

**Stade B : (2-aminopyrid-3-yl)sulfonamide**

En procédant comme dans la préparation 2 mais en remplaçant le (4-chloropyrid-3-yl)sulfonamide par le composé obtenu au stade précédent, on obtient le (2-aminopyrid-3-yl)sulfonamide.

5 Rdt : 75-80 %  
P.F. : 170-172°C

**PREPARATION 7 :**

10 **N-ISOPROPYL-(4-AMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

**Stade A : N-isopropyl-(4-chloropyrid-3-yl)sulfonamide**

15 7,5 g d'acide (4-hydroxypyrid-3-yl)sulfonique, 30 g de pentachlorure de phosphore et 5 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore sont portés à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement et concentration sous vide (rotavapor), le résidu huileux est versé sur glace et la phase aqueuse est extraite à 3 reprises par du diéthyléther. La phase éthérée est séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrée, puis concentrée sous vide, le résidu de chlorure de (4-chloropyrid-3-yl)sulfonyle est dissous dans 20 cm<sup>3</sup> de dioxane et versé sur une solution d'isopropylamine (2,6 cm<sup>3</sup>) et de triéthylamine (5 cm<sup>3</sup>) dans le dioxane (40 cm<sup>3</sup>). Après 1/2 heure à température ambiante, la suspension obtenue est concentrée sous vide (rotavapor) à siccité. Le résidu est repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 1/2 heure d'agitation, le précipité cristallin obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

20 Rdt : 50-55 %  
P.F. : 109-111°C.

25 **Stade B : N-isopropyl-(4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide**

En procédant comme dans la préparation 2 mais en partant du composé obtenu au stade précédent, on obtient le N-isopropyl-(4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide

30 Rdt : 70-75%  
P.F. : 190-193°C

**PREPARATION 8 :**

**(2-METHYLAMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

35 10 g de (2-chloropyrid-3-yl)sulfonamide (obtenu au stade A de la préparation 6) sont dissous dans 100 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse de méthylamine à 40 % et la solution est introduite dans une bombe scellée. La bombe est placée à 150°C pendant 18 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré sous vide (rotavapor) à un volume de 30 cm<sup>3</sup>. Le précipité cristallin correspondant au composé du titre est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

40 Rdt : 80-85 %  
P.F. : 167-169°C

**PREPARATION 9**

45 **N-PENTYL-(4-AMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

**Stade A : N-pentyl-(4-chloropyrid-3-yl)sulfonamide**

En procédant comme dans le stade A de la préparation 7, mais en remplaçant l'isopropylamine par 3,5 cm<sup>3</sup> de pentylamine, on obtient le composé du titre (huile).

Rdt : 50 %

**Stade B : N-pentyl-(4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide**

55 En procédant comme dans la préparation 2 mais en partant du composé obtenu au stade précédent, on obtient le composé du titre qui est purifié par dissolution dans HCl 0,1N, filtration de l'insoluble éventuel, décoloration au charbon absorbant et neutralisation du filtrat par NaOH dilué jusqu'à pH 7,5. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rdt : 30-35 %  
P.F. : 139-142°C

**PREPARATION 10 :**

5

**N-CYCLOHEXYL-(4-AMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

En procédant comme dans la préparation 7, mais en remplaçant l'isopropylamine par 3,4 cm<sup>3</sup> de cyclohexylamine, on obtient le composé du titre.

10 **Stade A : N-cyclohexyl-(4-chloropyrid-3-yl)sulfonamide**

Rdt : 50 %  
P.F. : 123-125°C

15 **Stade B : N-cyclohexyl-(4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide**

Rdt : 75-80 %  
P.F. : 197-200°C

20 **PREPARATION 11 :**

**N-PHENYL-(4-AMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

En procédant comme dans la préparation 9 mais en remplaçant la pentylamine par 2,8 cm<sup>3</sup> d'aniline, on obtient le composé du titre.

25

**Stade A : N-phényl-(4-chloropyrid-3-yl)sulfonamide**

Rdt : 30-35 %  
P.F. : 178-180°C

30

**Stade B : N-phényl-(4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide**

Rdt : 60-65 %  
P.F. : 231-236°C

35

**PREPARATION 12 :**

**N-METHYL-(4-AMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

40 **Stade A : N-méthyl-(4-chloropyrid-3-yl)sulfonamide**

10 g d'acide (4-hydroxypyrid-3-yl)sulfonique, 30 g de pentachlorure de phosphore et 5 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore sont portés à reflux pendant 5 heures.

Après refroidissement, et concentration sous vide (rotavapor), le résidu huileux est versé sur glace et la phase aqueuse est extraite à 3 reprises par du diéthyléther. La phase éthérée est séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrée, puis concentrée sous vide, le résidu de chlorure de (4-chloropyrid-3-yl)sulfonyle est dissous dans 20 cm<sup>3</sup> de dioxane.

Cette solution est versée lentement sur 100 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse de méthylamine à 10 %. La solution est concentrée sous vide (rotavapor) jusqu'à un volume de 40 cm<sup>3</sup>. Le précipité cristallin est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rdt : 70-75 %  
P.F. : 187-190°C.

**Stade B : N-méthyl-(4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide**

55

En procédant comme dans la préparation 2 mais en partant du composé obtenu au stade précédent, on obtient le composé du titre.

Rdt : 80-85 %

P.F. : 168-170°C.

**PREPARATION 13 :**

5 **(4-METHYLAMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

10 10 g de (4-chloropyrid-3-yl)sulfonamide sont dissous dans 100 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse de méthylamine à 40 % et la solution est introduite dans une bombe scellée. La bombe est placée à 150°C pendant 18 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré sous vide (rotavapor) à un volume de 30 cm<sup>3</sup>. Le précipité cristallin correspondant au composé du titre est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

10 Rdt : 85-90 %

P.F. 251-254°C.

**PREPARATION 14 :**

15 **(4-CHLOROPYRID-3-YL)SULFONYLGUANIDINE**

20 A partir de 5 g d'acide (4-hydroxypyrid-3-yl)sulfonique, on prépare le chlorure de (4-chloropyrid-3-yl)sulfonyle selon la technique décrite dans la préparation 12. Celui-ci est dissous dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther, puis mis sous forte agitation en présence de 25 cm<sup>3</sup> d'une solution de NaOH 2N contenant 4,25 g de carbonate de guanidine (2 éq. de guanidine). Après une heure de réaction, le précipité blanc correspondant au composé du titre est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

20 Rdt : 15-20 %

P.F. : 174-177°C.

**PREPARATION 15 :**

25

**(2,4-DICHLOROPYRID-5-YL)SULFONYLGUANIDINE**

**Stade A : acide (2,4-dihydroxypyrid-5-yl)sulfonique**

30

A température voisine de -10°C, on ajoute lentement 5 g de 2,4-dihydroxypyridine à 12,5 cm<sup>3</sup> d'oléum sulfurique à 20 % de SO<sub>3</sub> contenant 250 mg de HgSO<sub>4</sub>. Après avoir laissé revenir à température ordinaire, le milieu est amené progressivement à 150°C et ensuite, maintenu à cette température durant 16 heures. Le milieu est versé sur un mélange (50:50) MeOH-acétone refroidi vers -50°C. Il se forme un précipité beige qui est recristallisé dans le même mélange MeOH-acétone.

35 Rdt : (35-40 %)

P.F. : 297-300°C.

**Stade B : (2,4-dichloropyrid-5-yl)sulfonylguanidine**

40

En procédant comme dans la préparation 14, mais en partant du composé hydroxylé obtenu au stade précédent, on obtient le composé du titre.

P.F. : 202-205°C.

**PREPARATION 16 :**

45

**(2,6-DICHLOROPYRID-3-YL)SULFONYLGUANIDINE**

**Stade A 3-amino-2,6-dichloropyridine**

50

4 g de 2,6-dichloro-3-nitropyridine sont ajoutés à une suspension de 8 g de fer réduit dans 200 cm<sup>3</sup> d'une solution hydroalcoolique (50:50) contenant 1,6 g de NH<sub>4</sub>Cl. La suspension est portée à reflux durant 1 heure. Ensuite, l'insoluble est éliminé par filtration. Le filtrat est additionné de 0,4 g de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> t d 0,4 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. La solution est ajustée à pH 8 et l'alcool est concentré sous pression jusqu'à précipitation. Les cristaux correspondant à la 3-amino-2,6-dichloropyridine sont recueillis sur filtre, lavés à l'eau et séchés.

55 Rdt : 70 %

P.F. : 121-123°C.

**Stade B : (2,6-dichloropyrid-3-yl)sulfonylguanidine**

A partir de 10 g de 3-amino-2,6-dichloropyridine, on prépare le chlorure de (2,6-dichloropyrid-3-yl)sulfonyle. Ce dernier est traité dans les mêmes conditions que lors de la préparation 14 en présence de 8,5 g de carbonate de guanidine.

Rdt : 30-35 %

P.F. : 245-250°C.

**PREPARATION 17 :****4-AMINO-3-CYCLOPENTYLCARBONYLSULFONAMIDOPYRIDINE****Stade A : 4-cyclopentylcarboxamido-3-cyclopentylcarbonylsulfonamidopyridine**

Le mélange de 1 g de (4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 2), 2 cm<sup>3</sup> d'acide cyclopentane carboxylique et 8 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore est porté à reflux pendant 10 minutes. Ensuite, le milieu réactionnel est concentré sous dépression (rotavapor). Le résidu huileux obtenu est trituré avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau glacée jusqu'à l'obtention d'un précipité blanc finement dispersé. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est purifié par dissolution dans un minimum de méthanol chaud, décoloration au charbon absorbant, filtration et adjonction au filtrat de 2 volumes d'eau. Après une nuit à + 4°C, les cristaux sont recueillis sur filtre, lavés à l'eau et séchés.

Rdt : 80-85 %

P.F. : 219-222°C.

**Stade B : 4-amino-3-cyclopentylcarbonylsulfonamidopyridine**

1 g de 4-cyclopentylcarboxamido-3-cyclopentylcarbonylsulfonamidopyridine obtenu au stade précédent est dissous dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau contenant 0,22 g de NaOH (2 équivalents). La solution est portée à reflux pendant 2 heures. La solution chaude obtenue est décolorée au charbon absorbant puis filtrée. Le filtrat refroidi est ajusté à pH 6 par HCl 0,1N. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rdt : 80-85 %

P.F. : 215-217°C.

**PREPARATION 18 :****4-AMINO-3-TRIFLUOROACETYL SULFONAMIDOPYRIDINE**

Le mélange de 1 g de (4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 2) et de 7,5 cm<sup>3</sup> d'anhydride trifluoroacétique est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le précipité est filtré et lavé au diéthyléther. Le précipité est remis en suspension dans 25 cm<sup>3</sup> de méthanol bouillant pendant 15 minutes. Après refroidissement, l'insoluble correspondant au composé du titre est recueilli sur filtre, lavé au méthanol, puis au diéthyléther, et séché.

Rdt : 80-85 %

P.F. : 262-266°C.

**PREPARATION 19 :****4-AMINO-5-ACETYL SULFONAMIDO-2-CHLOROPYRIDINE****Stade A : (4-amino-2-chloropyrid-5-yl)sulfonamide**

Une solution de 1 g de 3-amino-6-chloro-4H-pyrido[4,3-e] [1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde monohydrate (composé obtenu à l'exemple 31 ci-après) dans 30 cm<sup>3</sup> de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 50 % v/v dans l'eau est portée à reflux pendant 15 minutes. Après refroidissement, la solution est allongée avec 300 cm<sup>3</sup> d'eau glacée, puis neutralisée à pH 7 à l'aide de NaHCO<sub>3</sub> solide. Le précipité blanc cristallin obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rdt : 80 %

P.F. : 240-242°C.

**Stade B : 4-acétylamino-5-acétylsulfonamido-2-chloropyridine**

Le mélange de 1 g de (4-amino-2-chloropyrid-5-yl)sulfonamide (obtenu au stade précédent) et de 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique est porté à reflux pendant 15 minutes. Après refroidissement, les cristaux sont recueillis sur filtre, lavés à l'anhydride acétique, puis au diéthyléther, et séchés.

5 Rdt : 85-90 %

P.F. : 219-224°C.

**Stade C : 4-amino-5-acétylsulfonamido-2-chloropyridine**

10

La solution de 0,5 g de 4-acétylamino-5-acétylsulfonamido-2-chloropyridine (stade précédent) dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau contenant 0,137 g de NaOH (2 équivalents) est portée à reflux pendant 15 minutes. Après refroidissement, la solution est ajustée à pH 6 et le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rdt : 50-55 %

15 P.F. : 235-238°C

**PREPARATION 20 :****(2-AMINO-5-CHLOROPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

20 2 g de 2-amino-5-chloropyridine sont dissous dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorosulfonique maintenus à -5°C (bain de glace + sel). Le milieu réactionnel est amené progressivement à température ambiante, puis porté à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, la solution est versée sur de la glace, et le précipité de chlorure de 2-amino-5-chloropyrid-3-yl)sulfonyle est filtré et lavé avec un peu d'eau froide. Le précipité est dispersé sous forte agitation dans 50 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque (10 %). La suspension de composé du titre obtenue est alors concentrée sous vide jusqu'à un volume de 20 cm<sup>3</sup> et le précipité cristallin est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

25 Rdt : 45-50 %

P.F. : 215-220°C

**30 PREPARATION 21 :****(4-ETHYLAMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

En procédant comme dans la préparation 13, mais en partant de 2 g de (4-chloropyrid-3-yl)sulfonamide et de 20 cm<sup>3</sup> d'éthylamine à 70 % dans l'eau, on obtient le composé du titre.

35 Rdt : 65-70 %

P.F. : 192-193°C

**PREPARATION 22 :****(4-PROPYLAMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

40 2 g de (4-chloropyrid-3-yl)sulfonamide sont dissous dans 10 cm<sup>3</sup> de n-propylamine et 10 cm<sup>3</sup> d'isopropanol. Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures, puis la solution est refroidie et le solvant est évaporé. Le solide obtenu est redispersé dans l'eau (20 cm<sup>3</sup>). L'insoluble est recueilli sur le filtre, lavé à l'eau et séché.

Rdt : 90-95 %

45 P.F. : 180-181°C

**PREPARATION 23 :****(4-BUTYLAMINOPYRID-3-YL)SULFONAMIDE**

50 Le composé est obtenu selon la technique décrite pour la préparation 22 en utilisant la n-butylamine.

Rdt : 80-85 %

P.F. : 143-145°C

**PREPARATION 24 :****[4-(2',2',2'-TRIFLUOROETHYLAMINO)PYRID-3-YL]SULFONAMIDE**

55 Le composé est obtenu selon la technique décrite pour la préparation 13 en utilisant la trifluoroéthylamine à 50 % v/v dans l'eau.

Rdt : 35-40 %  
P.F. : 221-222°C

**PREPARATION 25 : (3-AMINO-5-METHYLPYRID-2-YL)SULFONAMIDE**

5

**Stade A : 2-hydroxy-5-méthyl-3-nitropyridine**

Dans un ballon de 600 cm<sup>3</sup> sont dissous 25g de 2-amino-5-méthylpyridine dans 50 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré. Un mélange constitué de 40 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique concentré et 40 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré est ajouté progressivement. Le milieu réactionnel s'échauffe avec formation de mousse. La température est maintenue constante à 130°C pendant toute la durée de l'addition de l'acide. La solution colorée est ensuite versée sur 300 g de glace, et le pH est ramené vers 3-4 par addition d'ammoniaque. Après repos au réfrigérateur, le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est recristallisé dans l'eau chaude.

Rdt : 35-40%  
10 P.F : 243-246°C

**Stade B : 2-chloro-5-méthyl-3-nitropyridine**

20 5 g de 2-hydroxy-5-méthyl-3-nitropyridine sont dissous dans 32 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle additionnés de 2 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide. Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 2 heures. Après élimination du solvant sous dépression, le produit est partagé entre l'eau distillée (30cm<sup>3</sup>) et le chloroforme (3x100 cm<sup>3</sup>). Les fractions chloroformiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées, puis concentrées sous vide. Le résidu est recristallisé dans éthanol/eau.

Rdt : 60-65%  
25 P.F : 48°C

**Stade C : chlorhydrate de 2-(5-méthyl-3-nitropyrid-2-yl)-2-isothiourée**

30 La solution de 23 g de 2-chloro-5-méthyl-3-nitropyridine et de 11,14 g de thiourée dans 130 cm<sup>3</sup> d'éthanol est portée à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement et addition de 20 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole (40-60°C), le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'éther de pétrole et séché.

Rdt : 70-75 %  
P.F : 205-206°C

35 **Stade D : 2-mercaptop-5-méthyl-3-nitropyridine**

La solution de 19 g de sel de thiouronium dans 110 cm<sup>3</sup> d'eau est additionnée sous agitation de 10,05 g de carbonate sodique, puis d'une solution de 7,59 g de NaOH dans 10 cm<sup>3</sup> de HCl 1N. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

40 Rdt : 75-80%  
P.F: 198-200°C

**Stade E : (5-méthyl-3-nitropyrid-2-yl)sulfénamide**

45 La solution de 12 g de 2-mercaptop-5-méthyl-3-nitropyridine et 28,6 g de triéthylamine dans 180 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane est additionnée goutte à goutte de 12 g d'acide hydroxylamine-O-sulfonique dissous dans un minimum d'eau. A la fin de la réaction, le solvant est éliminé sous dépression, et le résidu est repris par 20 cm<sup>3</sup> d'eau. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est recristallisé dans le mélange dichlorométhane-pétroléine.

50 Rdt : 90-95%  
P.F : 143-145°C

**Stade F : (5-méthyl-3-nitropyrid-2-yl)sulfénamide**

55 La solution de 6 g de (5-méthyl-3-nitropyrid-2-yl)sulfénamide dans 150 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile est additionnée progressivement de 2,5 g de permanganate de potassium dissous dans un minimum d'eau. Le terme de la réaction est apprécié par chromatographie couche mince. Le précipité noir est éliminé par filtration, et le filtrat est concentré jusqu'à petit volume. La solution est ajustée à pH 3, et le produit est abandonné à la cristallisation

à 4°C pendant 6 heures. Les cristaux sont recueillis sur filtre, lavés à l'eau et séchés.

Rdt : 40-50 %

P.F : 160-162°C

5 **Stade G : (3-amino-5-méthylpyrid-2-yl)sulfonamide**

À la solution de 2,17 g de (5-méthyl-3-nitropyrid-2-yl)sulfonamide dans 60 cm<sup>3</sup> de solution hydroalcoolique (EtOH-H<sub>2</sub>O : 1-1) est ajouté 3,46 g de fer réduit et 0,53 g de chlorure ammonique. Le mélange est porté à reflux pendant 20 minutes et ensuite filtré à chaud. Le filtrat est concentré jusqu'à petit volume et abandonné à 4°C

10 pendant 12 heures. Le précipité cristallin obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

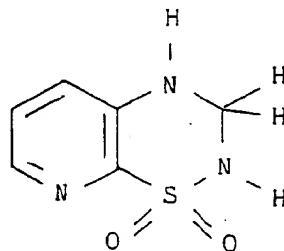
Rdt : 95-100 %

P.F : 192-193°C

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

15 **EXEMPLE 1 : 2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

20



25

Le mélange de 1 g de (3-aminopyrid-2-yl)sulfonamide (préparation 1) et de 0,23 g de paraformaldéhyde (1,3 éq.) dans 10 cm<sup>3</sup> d'isopropanol additionné de 10 gouttes d'acétate d'éthyle saturé de HCl gazeux est porté à reflux pendant 1 à 2 heures. Après refroidissement, le précipité cristallin du composé du titre est recueilli sur filtre et lavé à l'isopropanol. Le produit est recristallisé dans l'eau chaude.

Rdt : 90 %

P.F. : 242-246°C.

35 **EXEMPLE 2 : 2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

30

En procédant comme dans l'exemple 1 (excepté la durée du reflux qui est de 2 à 4 heures), mais en remplaçant la (3-aminopyrid-2-yl)sulfonamide par la (4-aminopyrid-3-yl) sulfonamide (préparation 2), on obtient le composé du titre.

Rdt : 70-75 %

40

P.F. (monohydrate) : 245-248°C.

**EXEMPLE 3 : 4-ISOPROPYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

45

Le mélange de 1 g de (4-isopropylaminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 3) et de 1 g de paraformaldéhyde dans 20 cm<sup>3</sup> d'isopropanol additionné de 10 gouttes d'acétate d'éthyle saturé de HCl gazeux est porté à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, le précipité cristallin est filtré et lavé à l'isopropanol. Le précipité est dissous dans 150 cm<sup>3</sup> de méthanol chaud. L'insoluble éventuel est filtré. Le filtrat est concentré à siccité et le résidu est repris par 30 cm<sup>3</sup> d'eau. La suspension aqueuse est ajustée à pH 7-7,5 (NaHCO<sub>3</sub>) et le précipité correspondant au composé du titre est filtré, lavé à l'eau et séché.

50

Rdt : 80-85 %

P.F. : 202-203°C.

**EXEMPLE 4 : 4-CYCLOHEXYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

55

En procédant comme dans l'exemple 3 mais en remplaçant la préparation 3 par la préparation 4, on obtient le composé du titre.

Rdt : 75-80 %

P.F. : 247-250°C.

**EXEMPLE 5 : 4-METHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Un mélange de 1 g de (4-méthylaminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 6) et de 1 g de paraformaldéhyde (excès) dans 10 cm<sup>3</sup> d'isopropanol additionné de 4 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle saturé de HCl gazeux est porté à reflux pendant 10 heures. Après ce laps de temps, le solvant est éliminé sous dépression (rotavapor) et le résidu est redissous dans le méthanol. Un insoluble éventuel est filtré, et le filtrat, additionné de 2 volumes de diéthyléther laisse précipiter le composé du titre sous forme de cristaux. Les cristaux sont recueillis sur filtre, lavés au diéthyléther et séchés.

Rdt : 60-65 %

P.F. (chlorhydrate) : 291-294°C.

**EXEMPLE 6 : 4-CYCLOOCTYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

En procédant comme dans l'exemple 5, mais en remplaçant la préparation 6 par la préparation 5, on obtient le composé du titre.

Rdt : 65-70 %

P.F. (chlorhydrate) : 254-255°C.

**EXEMPLE 7 : 2-ISOPROPYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le mélange de 0,5 g de N-isopropyl-(4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 7) et de 0,5 g de paraformaldéhyde dans 15 cm<sup>3</sup> d'isopropanol additionné de 50 gouttes d'acétate d'éthyle saturé de HCl gazeux est porté à reflux pendant 24 heures. Après ce laps de temps, le solvant est éliminé sous dépression. Le résidu est redissous dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol. L'insoluble éventuel est éliminé par filtration. Le filtrat, additionné de 40 cm<sup>3</sup> d'eau et conservé 2 heures à + 4°C abandonne un précipité de dérivé isopropoxyméthyléné de la préparation 7. Il est recueilli sur filtre, lavé à l'eau, séché, et recristallisé dans le mélange CHCl<sub>3</sub>/éther de pétrole (40-60°C) (1:2). Le produit sec est introduit dans un ballon ouvert et amené à la température de 180-190°C. Après 15 à 30 minutes, la masse fondu se solidifie. Elle est alors refroidie, puis dissoute dans un petit volume de chloroforme. L'adjonction d'un volume d'éther de pétrole (40-60°C) provoque la précipitation de cristaux du composé du titre. Ils sont recueillis sur filtre, lavés à l'éther de pétrole (40-60°C) et séchés.

Rdt : 25-30 %

P.F. : 209-213°C.

**EXEMPLE 8 : 4-METHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[2,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant seulement 0,16 g de paraformaldéhyde, en maintenant le reflux pendant 24 heures et en recristallisant dans un mélange MeOH/H<sub>2</sub>O (1:3), on obtient, en remplaçant la préparation 1 par la préparation 8, le composé du titre.

Rdt : 75-80 %

P.F. : 184-187°C.

**EXEMPLE 9 : 2-PENTYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le mélange de 0,5 g de N-pentyl-(4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 9) et de 0,5 g de paraformaldéhyde dans 15 cm<sup>3</sup> d'isopropanol additionné de 50 gouttes d'acétate d'éthyle saturé de HCl gazeux est porté à reflux pendant 48 heures. Après ce laps de temps, le solvant est éliminé sous dépression. Le résidu est suspendu dans 20 cm<sup>3</sup> de NaOH 0,1N. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, l'insoluble est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et recristallisé deux fois dans le mélange méthanol/eau (1:2), puis une fois dans CHCl<sub>3</sub>/éther de pétrole (40-60°C) (1:1).

Rdt : 30-35 %

P.F. : 188-192°C.

**EXEMPLE 10 : 2-CYCLOHEXYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

En procédant comme dans l'exemple 7 mais en remplaçant la préparation 7 par la préparation 10, on obtient le composé du titre.

P.F. : 173°C.

## EXEMPLE 11 : 2-PHENYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3- ] [1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

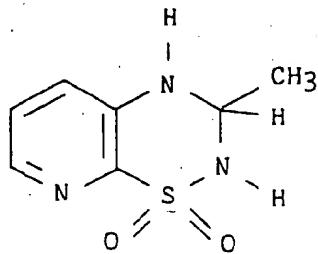
En procédant comme dans l'exemple 9, mais en remplaçant la préparation 9 par la préparation 11, on obtient le produit du titre.

5 Rdt : 30-35 %  
P.F. : 225-230°C.

## EXEMPLE 12 : 3-METHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

10

15



20 Le mélange de 1 g de (3-aminopyrid-2-yl)sulfonamide (préparation 1) et de 0,28 g d'acétaldéhyde dans 10 cm<sup>3</sup> d'isopropanol additionné de 10 gouttes d'acétate d'éthyle saturé en HCl gazeux est porté à reflux pendant 1 à 2 heures. Après refroidissement, le précipité cristallin du composé du titre est recueilli sur filtre et lavé à l'isopropanol. Le 3-méthyl-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxide est recristallisé dans le mélange CH<sub>3</sub>OH:H<sub>2</sub>O (1:4).

25 Rdt : 90 %  
P.F. : 204-209°C.

## EXEMPLE 13 : 3-METHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

30 En procédant comme dans l'exemple 12, mais en remplaçant la préparation 1 par la préparation 2, on obtient le composé du titre.

Rdt : 70-75 %  
P.F. (monohydrate) : 229-231°C.

## EXEMPLE 14 : 2,3-DIMETHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

1 g de N-méthyl-(4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 12) est porté à reflux pendant 6 heures dans le mélange de 8 cm<sup>3</sup> d'isopropanol, 32 cm<sup>3</sup> d'acétaldéhyde et 6 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle saturé en HCl gazeux. Après ce laps de temps, le milieu réactionnel est concentré sous dépression (rotavapor). La masse huileuse obtenue est dissoute et ajustée à pH 7 par du NaHCO<sub>3</sub>. La suspension aqueuse est extraite 3 fois par 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et concentrée à siccité. Le résidu obtenu est dissous dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol, puis additionné de 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle saturé en HCl gazeux. L'adjonction de 60 cm<sup>3</sup> de diéthyléther provoque la précipitation de cristaux correspondant au composé du titre. Ils sont recueillis sur filtre, lavés au diéthyléther et séchés.

45 Rdt : 60-65 %  
P.F. (chlorhydrate) : 252-255°C.

## EXEMPLE 15 : 2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[2,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

## 50 Stade A : 4H-pyrido[2,3-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxide

Le mélange de 2 g de (2-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 6) et de 20 cm<sup>3</sup> d'orthoformate d'éthyle est porté à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, le précipité cristallin obtenu est recueilli sur filtre et lavé à l'éther.

55 Rdt : 90-95 %  
P.F. : 298-301°C.

**Stade B : 2,3-dihydro-4H-pyrido[2,3-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde**

1 g de 4H-pyrido[2,3-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde est mis en suspension dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau. A cette suspension est ajoutée une solution de 0,83 g de NaBH<sub>4</sub> dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, le pH de la solution est ajusté à 6,5-7 à l'aide de HCl dilué. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché. Le composé sec est dissous dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. L'insoluble éventuel est éliminé par filtration. Le filtrat est additionné d'un égal volume d'éther de pétrole (40-60°C) et placé à + 4°C pendant une nuit. Les cristaux obtenus sont recueillis sur filtre et séchés.

Rdt : 75-80 %  
 10 P.F. : 178-179°C.

**EXEMPLE 16 : 4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

En procédant comme au stade A de l'exemple 15, mais en utilisant la préparation 1, on obtient le composé du titre.

Rdt : 85-90 %  
 15 P.F. : 320-325°C.

**EXEMPLE 17 : 3-METHYL-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

1g de (3-aminopyrid-2-yl)sulfonamide (préparation 1) et 1 g d'acide p-toluenesulfonique sont mis en solution dans 6 cm<sup>3</sup> d'orthoacétate d'éthyle. Après 10 minutes à température ambiante, le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé au diéthyléther et séché. Il est recristallisé dans l'eau chaude.

Rdt : 80-85 %  
 20 P.F. : 263-266°C.

**EXEMPLE 18 : 4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

3,3 cm<sup>3</sup> d'acide formique et 6,6 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique sont maintenus sous agitation à 50°C pendant 15 minutes. A cette solution est ajoutée 1 g de (4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 2) et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, les cristaux obtenus sont recueillis sur filtre, lavés avec un peu d'acide acétique, puis avec du diéthyléther, et séchés.

Rdt : 75-80 %  
 30 P.F. : 296-298°C.

**EXEMPLE 19 : 2-ISOPROPYL-2H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Un mélange de 0,5 g de N-isopropyl-(4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 7) et de 5 cm<sup>3</sup> d'orthoformate d'éthyle est maintenu en vase ouvert à 120°C pendant 4 heures. Après concentration de la solution sous dépression, le résidu huileux obtenu est trittré avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. Le précipité cristallin qui apparaît est recueilli sur filtre et lavé à l'eau. Il est recristallisé dans le mélange méthanol : eau (1:2).

Rdt : 80-85 %  
 40 P.F. : 175-178°C.

**EXEMPLE 20 : 3-METHYL-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

1 g de (4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 2) est maintenu pendant 4-6 heures à reflux dans 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique. Après refroidissement, le milieu réactionnel est additionné de 60 cm<sup>3</sup> de diéthyléther. Le précipité obtenu est filtré, lavé au diéthyléther et séché. Il est recristallisé dans l'eau chaude.

Rdt : 70-75 %  
 50 P.F. (monohydrate) : 264-268°C.

**EXEMPLE 21 : 3-ETHYL-4H-PYRIDO[4,3- ] [1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le mélange de 1 g de (4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 2) et de 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride propionique est chauffé à 150°C pendant 8 heures. Après refroidissement, un égal volume de diéthyléther est ajouté et le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé au diéthyléther et séché. Il est recristallisé dans l'eau chaude.

Rdt : 45-50 %

P.F. (monohydrat) : 220-223°C.

**EXEMPLE 22 : 3-PROPYL-4H-PYRIDO[4,3- ][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE MONOHYDRATE**

5 Le mélange de 1 g de (4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 2) et de 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride butyrique est chauffé à 180°C pendant 18 heures. Après refroidissement, les cristaux obtenus sont recueillis sur filtre, lavés avec un peu d'anhydride butyrique, du diéthyléther, puis séchés. Le produit est recristallisé dans l'eau chaude.

Rdt : 50-55 %

10 P.F. (monohydrate) : 210-212°C.

**EXEMPLE 23 : 3-ISOPROPYL-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

15 Le mélange de 1 g de (4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 2) et de 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride isobutyrique est maintenu à 170°C pendant 72 heures. Après refroidissement, le précipité obtenu est filtré, lavé au diéthyléther et séché. Le produit est dissous à chaud dans un minimum de méthanol. La solution chaude est décolorée au charbon absorbant, filtrée, et ensuite additionnée de 3 volumes d'eau. Après une nuit de repos à + 4°C, les cristaux obtenus sont recueillis sur filtre, lavés à l'eau et séchés.

Rdt : 40-45 %

20 P.F. : 248-250°C.

**EXEMPLE 24 : 3-TERT BUTYL-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

25 Le composé du titre est obtenu à partir de (4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 2) et d'anhydride triméthylacétique en appliquant les conditions expérimentales décrites pour l'exemple 23.

Rdt : 40-45 %

P.F. : 290-293°C.

**EXEMPLE 25 : 3,4-DIMETHYL-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

30 Le mélange de 1 g de (4-méthylaminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 13) et de 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est additionné d'un égal volume de diéthyléther sous agitation. Le précipité cristallin est filtré, lavé au diéthyléther et séché. Il est purifié par dissolution dans le minimum de méthanol chaud et adjonction de 2 volumes d'eau. Après repos à + 4°C, les cristaux obtenus sont recueillis sur filtre, lavés à l'eau et séchés.

Rdt : 80-85 %

P.F. : 227-228°C.

**EXEMPLE 26 : 4-ISOPROPYL-3-METHYL-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

40 Le composé du titre est obtenu à partir de (4-isopropylaminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 3) en appliquant les conditions expérimentales décrites pour l'exemple 25.

Rdt : 70 %

P.F. : 196-197°C.

45 **EXEMPLE 27 : 4-CYCLOHEXYL-3-METHYL-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le composé du titre est obtenu à partir de (4-cyclohexylaminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 4) en appliquant les conditions expérimentales décrites pour l'exemple 25.

50 Rdt : 60-65 %

P.F. : 224-226°C.

**EXEMPLE 28 : 4-CYCLOOCTYL-3-METHYL-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

55 Le composé du titre est obtenu à partir de (4-cyclooctylaminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 5) en appliquant les conditions expérimentales décrites pour l'exemple 25.

Rdt : 60-65 %

P.F. : 207-210°C.

## EXEMPLE 29 : 2-CYCLOHEXYL-2H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

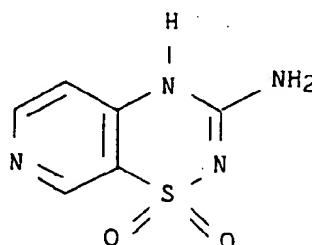
Le composé du titre est obtenu à partir de N-cyclohexyl-(4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 10) en appliquant les conditions expérimentales décrites pour l'exemple 19.

5 Rdt : 80-85 %  
P.F. : 144-147°C.

## EXEMPLE 30 : 3-AMINO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

10

15



20 Le mélange de 0,25 g de (4-chloropyrid-3-yl)sulfonylguanidine (préparation 14) et de 0,25 g de carbonate de potassium dans 5 cm<sup>3</sup> de dioxane-DMF (80:20) est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, le précipité blanc obtenu est filtré, puis redissous dans un minimum d'eau. La solution est ajustée à pH 7 et le précipité blanc correspondant au composé du titre est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

25 Rdt : 40-45 %  
P.F. (monohydrate) : 327-330°C.

## EXEMPLE 31 : 3-AMINO-6-CHLORO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

30 En procédant comme dans l'exemple 30, mais en partant de la préparation 15, on obtient le composé du titre.  
Rdt : 40-45 %  
P.F. (monohydrate) : 316-319°C.

## EXEMPLE 32 : 3-AMINO-6-CHLORO-4H-PYRIDO[2,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

Le composé du titre est obtenu à partir de la préparation 16 selon la technique décrite pour l'exemple 30.  
Rdt : 75 %  
P.F. (monohydrate) : 327-330°C.

## EXEMPLE 33 : 3-CYCLOPENTYL-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

40 La solution de 1 g de 4-amino-3-cyclopentylcarbonylsulfonamidopyridine (préparation 17), dans 1 cm<sup>3</sup> de DMF et 10 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore est agitée à température ambiante pendant 3 heures. Les solvants sont éliminés sous dépression (rotavapor) et le résidu est dissous dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution est ajustée à pH 4 (NaHCO<sub>3</sub>) et le précipité cristallin obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.  
Rdt : 15-20 %  
P.F. : 263-266°C.

## EXEMPLE 34 : 3-TRIFLUOROMETHYL-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

50 Le mélange de 1 g de 4-amino-3-trifluoroacétylsulfonamidopyridine (préparation 18) et de 20 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore est porté à reflux pendant 18 heures. Le solvant est éliminé sous dépression et l'huile obtenue, triturée avec 5 ml d'eau glacée, laisse apparaître un précipité. Celui-ci est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est ensuite purifié par dissolution dans un minimum de méthanol, puis adjonction de 3 volumes de diéthyléther et de 3 volumes d'éther de pétrole (40-60°). Les cristaux obtenus sont recueillis sur filtre, lavés au diéthyléther et séchés.  
Rdt : 60-65 %

P.F. (monohydrate) : 236-240°C.

**EXEMPLE 35 : 6-CHLORO-3-METHYL-4H-PYRIDO[4,3- ][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

5 Dans un ballon en vase ouvert placé sur un bain d'huile à 240°C, est introduit 0,2 g de 4-amino-5-acétyl-sulfonamido-2-chloropyridine (préparation 19). La température du bain d'huile est amenée en l'espace d'une demi-heure de 240°C à 270°C. La masse fondue est ensuite refroidie. Elle est dissoute dans 4 cm<sup>3</sup> d'une solution tiède de NaHCO<sub>3</sub> (2 % m/v). La solution est décolorée au charbon absorbant, filtrée, puis ajustée à pH 4 à l'aide d'acide formique. Le précipité cristallin obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

10 Rdt : 40 %  
P.F. (monohydrate) : 309-312°C.

**EXEMPLE 36 : 7-CHLORO-3-METHYL-4H-PYRIDO[2,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

15 Le mélange de 1 g de (2-amino-5-chloropyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 20) et de 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique est porté à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, les cristaux sont filtrés, lavés avec un peu d'anhydride acétique, puis du diéthyléther, et séchés. Les cristaux sont redissous dans 50 cm<sup>3</sup> de NaOH 0,1N. L'insoluble éventuel est éliminé par filtration. Le filtrat, ajusté à pH 4 à l'aide d'acide formique laisse précipiter les cristaux. Ils sont recueillis sur filtre, lavés à l'eau et séchés.

20 Rdt : 60-65 %  
P.F. : > 340°C.

**EXEMPLE 37 : 3-ISOPROPOXY-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

**Stade A : 3-oxo-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde**

Le mélange intime de 5 g de (3-aminopyrid-2-yl)sulfonamide (préparation 1) et de 1,91 g d'urée est amené progressivement à la température de 200°C (fusion). Après cessation de dégagement gazeux et solidification de la masse, le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante. La masse solide est redissoute dans du NaOH 1N, et la solution obtenue, éventuellement décolorée au charbon absorbant, est alors ajustée à pH 2 à l'aide de HCl 1N. Le précipité blanc correspondant au composé du titre est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

35 Rdt : 85-90 %  
P.F. : > 300°C.

**Stade B : 3-isopropoxy-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde**

Le sel sodique du 3-oxo-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (0,5 g) obtenu au stade précédent, est préparé en solution méthanolique (7 cm<sup>3</sup>) par l'action de 1,1 équivalent de NaOH (0,11 g). 40 Après élimination du solvant sous dépression, le sel solide est redissous dans 5 cm<sup>3</sup> de DMF, puis additionné de 0,4 cm<sup>3</sup> d'iodure d'isopropyle. Après 7 heures de réaction à température ambiante, le solvant est éliminé sous dépression, et le résidu est repris par 15 cm<sup>3</sup> d'eau. La suspension aqueuse est ajustée à pH 12 avec du NaOH 2N. L'insoluble, constitué de 2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (P.F. : 218-221°C), est éliminé par filtration. Le filtrat est ajusté à pH 2 à l'aide de HCl 1N. Le précipité correspondant au composé du titre est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

45 P.F. : 196-199°C.

**EXEMPLE 38 : 3-THIOXO-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

**Stade A : 3-oxo-2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde**

Le composé du titre est obtenu à partir de (4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 2) en appliquant les conditions expérimentales décrites pour l'exemple 37.

Rdt : 85-90 %  
55 P.F. (monohydrate) : > 330°C.

**Stade B : 3-thioxo-2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde**

Le mélange de 3 g de 3-oxo-2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde obtenu au stade précédent et de 5,022 g de  $P_2S_5$  dans 30  $cm^3$  de pyridine anhydre est porté à reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous dépression (rotavapor). Le résidu est dissous par un minimum de NaOH 2N. La solution obtenue est traitée au charbon actif, filtrée, puis ajustée à pH 2 à l'aide de HCl 1N. Le précipité est recueilli sur filtre et lavé à l' $H_2O$ . Il est redissous dans une solution aqueuse de  $NaHCO_3$  (2,5 %, m/v), traité au charbon actif, et reprécipité à pH 2 à l'aide de HCl 1N.

Rdt : 45-50 %

10 P.F. (monohydrate) : 292-294°C.

**EXEMPLE 39 : 3-METHYLTHIO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**Premier procédé :

15 5,5 g de 3-thioxo-2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (obtenu à l'exemple 38) sont mis en solution dans 165  $cm^3$  d'eau contenant 4 g de  $NaHCO_3$ . A cette solution sont ajoutés 120  $cm^3$  de méthanol, puis 8  $cm^3$  d'iodure de méthyle. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré à un volume de 150  $cm^3$  (rotavapor), puis ajusté à pH 2-3. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

20 Rdt : 65-70 %

P.F. (monohydrate) : 242-245°C.

Second procédé :

25 Une solution de 1 g de 3-thioxo-2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde dans 10  $cm^3$  de DMF anhydre est additionnée de 1,2  $cm^3$  de sulfate de diméthyle. Après plusieurs heures à température ambiante, le solvant est éliminé sous dépression, et le résidu est redissous dans un minimum de NaOH 1N. La solution, décolorée au charbon absorbant et filtrée, est ajustée à pH 7 à l'aide de HCl 0,1N. Le précipité blanc correspondant au composé du titre est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

30 Rdt : 80-85 %

**EXEMPLE 40 : 3-ISOPROPYLAMINO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

35 La solution de 0,7 g de 3-méthylthio-4H-pyrido[4,3-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde obtenu à l'exemple 39 dans 7  $cm^3$  d'isopropylamine est maintenue dans une bombe scellée à 150°C pendant 4 heures. Après refroidissement, la solution est concentrée à siccité. Le résidu est repris par 10  $cm^3$  d'eau, et le pH est ajusté à la valeur de 7. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et recristallisé dans l'eau chaude.

Rdt : 75 %

40 P.F. (monohydrate) : 197-200°C.

**EXEMPLE 42 : 3-PROPYLAMINO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE MONOHYDRATE**

45 En procédant comme dans l'exemple 40, mais en remplaçant l'isopropylamine par la propylamine, on obtient le composé du titre.

Rdt : 75-80 %

P.F. : 194-197°C.

**EXEMPLE 42 A 44 :**

50 En procédant comme dans l'exemple 40, mais en remplaçant l'isopropylamine par l'amine appropriée, on obtient les composés des titres suivants :

**EXEMPLE : 3-BUTYLAMINO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

55 Rdt : 80-85 %

P.F. : 167-170°C.

**EXEMPLE 43 : 3-(2-METHYLPROPYL)AMINO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Rdt : 75-80 %  
P.F. : 221-224°C.

5

**EXEMPLE 44 : 3-(1-METHYLPROPYL)AMINO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Rdt : 75-80 %  
P.F. (monohydrate) : 212-215°C.

10

**EXEMPLE 45 : 3-(1,2-DIMETHYLPROPYL)AMINO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4] THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

La solution de 0,8 g de 3-méthylthio-4H-pyrido[4,3-e] [1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde obtenu à l'exemple 39 dans 8 cm<sup>3</sup> de 1,2-diméthylpropylamine est portée à reflux pendant 2 jours. Après élimination du solvant sous dépression, le résidu est repris par 10 cm<sup>3</sup> d'eau et le pH est ajusté à 7. La suspension aqueuse est extraite par trois fractions de CHCl<sub>3</sub>. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>) et concentrée à siccité sous dépression. L'huile obtenue, reprise par un petit volume d'acétate d'éthyle et placée une nuit à + 4°C, laisse précipiter le composé du titre. Il est recueilli sur filtre, lavé à l'éther de pétrole (40-60°C) et séché.

15

Rdt : 80-85 %  
P.F. : 199-202°C.

**EXEMPLE 46 : 3-CYCLOHEXYLAMINO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

La solution de 0,7 g de 3-méthylthio-4H-pyrido[4,3-e] [1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde dans 7 cm<sup>3</sup> de cyclohexylamine, est chauffée à reflux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous dépression, t le résidu est repris par 10 cm<sup>3</sup> d'eau et est basifiée légèrement par adjonction de soude à 10 %. La phase aqueuse est agitée avec 25 cm<sup>3</sup> de diéthyléther afin d'extraire un excès éventuel de cyclohexylamine. Après décantation, la solution aqueuse est ajustée à pH 7 et le précipité blanc est recueilli sur filtre et lavé à l'eau. Il est recristallisé dans l'eau chaude.

20

Rdt : 90-95 %  
P.F. (monohydrate) : 134-137°C.

**EXEMPLES 47 ET 48**

25

En procédant comme dans l'exemple 46 mais en utilisant les amines appropriées, on obtient les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 47 : 3-CYCLOPENTYLAMINO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

30

Rd : 90-95 %  
P.F (monohydrate) : 237-240°C.

**EXEMPLE 48 : 3-(4-MORPHOLINYL)AMINO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

35

Rdt : 70-75 %  
P.F. (monohydrate) : 291-293°C.

**EXEMPLE 49 : 6-CHLORO-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

40

Le composé du titre est obtenu à partir de (4-amino-2-chloropyrid-5-yl)sulfonamide (obtenu au stade A de la préparation 19) dans les conditions expérimentales décrites pour l'exemple 1.

Rdt : 65 %

P.F. : 202-206°C.

45

**EXEMPLE 50 : 3-AMINO-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le mélange intime de 1 g de (3-aminopyrid-2-yl)sulfonamide (préparation 1) et de 2,1 g de carbonate de guanidine est amené progressivement à l'état fondu (200°C), puis chauffé durant 24 heures à cette tempéra-

ture. Après refroidissement, le résidu est pris par de l'eau. L'insoluble éventuel est filtré, et le filtrat, traité au noir animal, est acidifié jusqu'à pH 7. Le précipité blanc est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et recristallisé dans l'eau chaude.

Rdt : 35-40 %

5 P.F. (monohydrate) : > 330°C.

**EXEMPLE 51 : 3-ETHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

10 0,5 g de (4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 2) et 0,34 g (2 équivalents) de propionaldéhyde sont introduits dans 5 cm<sup>3</sup> d'isopropanol additionné de 10 gouttes de solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle. Après 2h de reflux, la solution obtenue est concentrée à siccité et le résidu est recristallisé dans le mélange isopropanol/éther de pétrole (40-60°C) 1:3.

Rdt : 75-80 %

P.F. : 215-217°C.

15

**EXEMPLE 52 : 3-PROPYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

En procédant comme dans l'exemple 51, mais en remplaçant le propionaldéhyde par le butyraldéhyde, on obtient le composé du titre.

20 Cependant, après 2h de reflux, la suspension de cristaux obtenue est refroidie. Les cristaux sont recueillis sur filtre, lavés à l'isopropanol, séchés et recristallisés dans le mélange méthanol/diéthyléther 1:2.

Rdt : 70-75 %

P.F. : 229-234°C.

25

**EXEMPLES 53 A 56 :**

En procédant comme dans l'exemple 52 mais en remplaçant le butyraldéhyde par l'aldéhyde approprié, on obtient les composés des exemples suivants :

30 **EXEMPLE 53 : 3-ISOPROPYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Rdt : 75-80 %

P.F. : 250-254°C.

35

**EXEMPLE 54 : 3-ETHYLPROPYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Rdt : 75-80 %

P.F. : 224-226°C.

40

**EXEMPLE 55 : 3-CYCLOHEXYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Solvant de recristallisation : méthanol/eau 1:2.

Rdt : 75-80 %

P.F. : 272-276°C.

45

**EXEMPLE 56 : 3-PHENYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Solvant de recristallisation : isopropanol/éther de pétrole (40-60°C) 1:3.

Rdt : 70-75 %

50

P.F. : 214-216°C.

**EXEMPLE 57 : 3-(CHLOROMETHYL)-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

55

Rdt : 70-75%

P.F. (chlorhydrate) : 264-267°C

**EXEMPLE 58 : 2-METHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le composé du titre est obtenu à partir de N-méthyl-(4-aminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 12) en appliquant les conditions expérimentales décrites pour l'exemple 9. Cependant, après 24 heures de reflux, le solvant est éliminé sous dépression. Le résidu est purifié sur colonne de silice en utilisant le mélange chloroforme/méthanol 95:5 comme phase éluante. Le composé recueilli est ensuite recristallisé dans le mélange chloroforme/méthanol 4:1.

Rdt : 40-45 %

P.F. : 209-211°C.

**EXEMPLE 59 : 4-ETHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le composé de l'exemple 59 est obtenu à partir de (4-éthylaminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 21) en appliquant les conditions expérimentales décrites dans l'exemple 3

Rdt : 90-95 %

P.F. : 229-230°C

**EXEMPLE 60 : 4-PROPYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le composé de l'exemple 60 est obtenu à partir de (4-propylaminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 22) en appliquant les conditions expérimentales décrites dans l'exemple 3.

Rdt : 75-80 %

P.F. : 160-163°C

**EXEMPLE 61 : 4-BUTYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le composé est obtenu à partir de (4-butylaminopyrid-3-yl)sulfonamide en appliquant les conditions expérimentales décrites pour l'exemple 3. Le chlorhydrate correspondant est obtenu en dissolvant le composé base dans l'acétate d'éthyle et en ajoutant une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle.

Le chlorhydrate précipite. Il est recueilli sur filtre, lavé à l'acétate d'éthyle et séché.

Rdt : 65-70 %

P.F. : 277-280°C (Chlorhydrate)

**EXEMPLE 62 : 4-(2',2',2'-TRIFLUOROETHYL)-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO [4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le composé est obtenu à partir de [4-(2',2',2'-trifluoroéthylamino)pyrid-3-yl]sulfonamide (préparation 24) en appliquant les conditions expérimentales décrites dans l'exemple 3.

Rdt : 70-75 %

P.F. : 200-201°C

**EXEMPLE 63 : 4-METHYL-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

A une solution de 0,6 g de 4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 16) dans 15 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est ajouté 1,2 g de carbonate de potassium et 1,37 g d'iodométhane. La suspension est chauffée à 50°C pendant 3 heures. L'acétonitrile est ensuite éliminé par évaporation sous dépression. Le résidu est repris par 20 cm<sup>3</sup> d'eau. Le produit du titre peu soluble dans l'eau est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rdt : 60-65 %

P.F. : 227-228°C

**EXEMPLE 64 : 4-METHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

A la solution de 0,1 g de 4-méthyl-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 63) dans 6 cm<sup>3</sup> d'isopropanol est ajouté 0,08 g de NaBH<sub>4</sub>. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 45 minutes. Le solvant est ensuite éliminé sous dépression et le résidu est additionné de 5 cm<sup>3</sup> d'eau. La suspension obtenue est ajustée à pH 7 et ensuite extraite par du chloroforme (3 fois 100 cm<sup>3</sup>). La phase organique est lavée à l'eau (25 cm<sup>3</sup>), séchée (MgSO<sub>4</sub>), puis concentrée à siccité pour fournir le composé du titre.

Rdt : 95-100 %  
P.F : 208-210°C

**EXEMPLE 65 : 4-ETHYL-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

5 Le composé est obtenu selon la même procédure que celle décrite pour l'exemple 63 au départ de 0,1 g de 4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 16) et de 0,17 g de bromure d'éthyle.  
Rdt : 65-70 %  
P.F : 154-156°C

10 **EXEMPLE 66 : 4-ETHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le composé est obtenu selon la même procédure que celle décrite pour l'exemple 64 au départ de 4-ethyl-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 65).  
15 Rdt : 85-90%  
P.F : 190-191°C

**EXEMPLE 67 : 3,4-DIMETHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

20 La solution de 0,5 g de (4-méthylaminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 12) et de 0,75 cm<sup>3</sup> d'acétaldéhyde dans 5 cm<sup>3</sup> d'isopropanol, additionnée de 3 gouttes de solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle, est chauffée pendant 2 heures à 50°C. Le solvant est ensuite éliminé sous dépression et le résidu obtenu est recristallisé une première fois dans l'isopropanol, puis dans le méthanol.  
Rdt : 45-50 %  
25 P.F : 189-190°C

**EXEMPLE 68 : 3-ETHYL-4-METHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

30 La solution de 0,5 g de (4-méthylaminopyrid-3-yl)sulfonamide (préparation 12) et de 0,9 cm<sup>3</sup> de propionaldéhyde dans 5 cm<sup>3</sup> d'isopropanol, additionnée de 3 gouttes de solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle, est chauffée pendant 3 heures à 50°C. Le solvant est ensuite éliminé sous dépression et le résidu obtenu est recristallisé plusieurs fois dans le mélange chloroforme-éther de pétrole (1:3).  
Rdt : 35-40 %  
P.F : 147-149°C

35 **EXEMPLE 69 : 2-METHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

40 A la solution de 0,25 g de 2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 1) dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile sont ajoutés 0,52 g de carbonate de potassium et 0,94 g d'iodométhane. La suspension est chauffée à 50°C pendant 3 heures. L'acétonitrile est ensuite éliminé par évaporation sous dépression et le résidu obtenu est repris par 10 cm<sup>3</sup> d'eau. La suspension est extraite par le chloroforme (5 fois 100 cm<sup>3</sup>). Le solvant d'extraction est séché sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentré à siccité. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (solvant d'élution MeOH/CHCl<sub>3</sub> : 1/9).  
Rdt : 60-65 %  
45 P.F : 182-183°C

**EXEMPLE 70 : 2,4-DIMETHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

50 La solution de 0,25 g de 4-méthyl-2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 5) dans 8 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est additionnée de 0,5 g de carbonate de potassium (3éq.), puis de 0,26 g de p-toluenesulfonate de méthyle (1,1 éq.). La suspension obtenue est portée à reflux pendant 2 heures. Ensuite, le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite et le résidu est partagé entre 10 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 ml de chloroforme. La phase aqueuse est encore extraite deux fois par 50 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Les fractions organiques rassemblées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées, puis concentrées à siccité. Le résidu est dissous dans un minimum de chloroforme. L'addition d'un excès d'éther de pétrole (40-60°C) fait précipiter des cristaux de produit du titre. Ils sont recueillis sur filtre, lavés à l'éther de pétrole (40-60°C) et séchés.  
Rdt : 60-65 %  
P.F : 167-169°C

**EXEMPLE 71 : 4-METHYL-2-PROPYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e] [1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le composé du titre est obtenu selon la procédure décrite pour l'exemple 70 au départ de 4-méthyl-2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3-e] [1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 5), mais en utilisant l'hydrure de sodium (2 éq.) et le bromure de propane (3 éq.) au lieu de carbonate de potassium et de p-toluenesulfonate de méthyle, respectivement.

Rdt : 50-55 %

P.F : 130-131°C

**EXEMPLE 72 : 4-ISOPROPYL-2-METHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[4,3-e] [1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le composé du titre est obtenu selon la procédure décrite pour l'exemple 71 au départ de 4-isopropyl-2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3-e] [1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 3), mais en utilisant le p-toluenesulfonate de méthyle (1,5 éq.) au lieu du bromure de propane, et en limitant la durée du reflux à 1 heure.

Rdt : 45-50 %

P.F : 159-161°C

**EXEMPLE 73 : 2,4-DIMETHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le composé du titre est obtenu selon la même procédure que celle décrite pour l'exemple 69 au départ de 0,3 g de 4-méthyl-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 64), de 0,62 g de carbonate de potassium et de 0,63 g d'iodométhane en limitant la durée du chauffage à 50°C à 1 heure et demi. Le produit obtenu est transformé en chlorhydrate après dissolution dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et addition de 4 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle saturé d'acide chlorhydrique gazeux. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'acétate d'éthyle et séché.

Rdt : 50-55 %

P.F (chlorhydrate) : 172-173°C

**EXEMPLE 74 : 4-ETHYL-2-METHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[3,2-e] [1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Le composé du titre est obtenu selon la même procédure que celle décrite pour l'exemple 70 au départ de 4-éthyl-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-e] [1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 66).

Rdt : 60-65 %

P.F : 103-104°C

**EXEMPLE 75 : 6-METHYL-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

La suspension de 1,3 g de (3-amino-5-méthylpyrid-2-yl)sulfonamide (préparation 25) dans 13 cm<sup>3</sup> d'orthoformiate d'éthyle est portée à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'éther diéthylique et séché.

Rdt : 95-100%

P.F : 322-324°C

**EXEMPLE 76 : 4,6-DIMETHYL-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Une solution de 0,6 g de 6-méthyl-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 75) dans 15 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile est additionnée de 2,5 g de carbonate potassique et de 0,9 g de p-toluenesulfonate de méthyle. Après 16 heures de reflux, le solvant est éliminé sous dépression, et le solide obtenu est repris par 15 cm<sup>3</sup> d'eau. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rdt : 75-80%

P.F : 247-249°C

**EXEMPLE 77 : 4,6-DIMETHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[3,2- ] [1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

La solution de 0,5 g de 4,6-diméthyl-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 76) dans 25 cm<sup>3</sup> du mélange isopropanol/chloroforme 1:1 est additionnée par petites fractions de 0,4 g de borohydre de

sodium sous bonne agitation et sous atmosphère inerte. Après 30 minutes à température ambiante, l'excès de borohydrure est détruit par addition de quelques gouttes d'acide acétique, et le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris par 10 cm<sup>3</sup> d'eau et le pH du milieu est amené à la neutralité. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

5 Rdt : 75-80%  
P.F : 220-221°C

#### EXEMPLE 78 : 4-ETHYL-6-METHYL-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

10 Une solution de 1,2 g de 6-méthyl-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 75) dans 15 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est additionnée de 2,5 g de carbonate potassique et de 2 g de bromure d'éthyle. Après 16 heures de reflux, le solvant est éliminé sous dépression, et le solide obtenu est repris par 15 cm<sup>3</sup> d'eau. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rdt : 60-65%  
15 P.F : 185-187°C

#### EXEMPLE 79 : 4-ETHYL-6-METHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[3,2-e] [1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

20 La solution de 0,6 g de 4-éthyl-6-méthyl-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 78) dans 30 cm<sup>3</sup> du mélange isopropanol/chloroforme 1:1 est additionnée par petites fractions de 0,45 g de borohydrure de sodium sous bonne agitation et sous atmosphère inerte. Après 30 minutes à température ambiante, l'excès de borohydrure est détruit par addition de quelques gouttes d'acide acétique, et le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris par 10 cm<sup>3</sup> d'eau et le pH du milieu est amené à la neutralité. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

25 Rdt : 60-65 %  
P.F : 146-148°C

#### EXEMPLE 80 : 2,6-DIMETHYL-4-ETHYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[3,2-e] [1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

30 La solution de 0,2 g de 4-éthyl-6-méthyl-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 79) dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est additionnée de 2 équivalents de NaOH, puis portée à reflux pendant 15 minutes sous agitation. Le milieu est additionné de 0,18 g de p-toluenesulfonate de méthyle et agité pendant 2 heures à température ambiante. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite et le résidu est repris par 5 cm<sup>3</sup> d'eau. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est purifié par chromatographie sur colonne de silice (chloroforme-éther diéthylique 1:1).

Rdt : 50-55%  
P.F : 121-122°C

#### 40 EXEMPLE 81 à 83 : 4-ETHYL-2-ALKYL(ARYL)OXOCARBONYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[3,2-e][1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

##### Mode opératoire général :

45 Dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup> sont introduites  $9,4 \times 10^{-4}$  moles de 4-éthyl-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde (exemple 66),  $3,8 \times 10^{-3}$  moles (4 équivalents) de carbonate potassique et 17 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. A cette suspension sont ajoutées sous agitation  $1,3 \times 10^{-3}$  moles (1,2 équivalents) de chloroformate d'alkyle (ou d'aryle). Après 4 heures à température ambiante, l'insoluble (carbonate potassique) est éliminé par filtration, et le filtrat est concentré à siccité sous pression réduite. Le résidu est repris par 10 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole (40-60°C), séché, lavé à l'eau, et séché à nouveau. Les composés ainsi obtenus sont purs.

#### EXEMPLE 81 : 4-ETHYL-2-METHYLOXYCARBONYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[3,2- ] [1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE

55 Rdt : 70-75%  
P.F : 138-140°C

**EXEMPLE 82 : 4-ETHYL-2-ETHYLOXYCARBONYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[3,2-e] [1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

Rdt : 60-65%

5 P.F : 50-55°C (décomposition)

**EXEMPLE 83 : 4-ETHYL-2-PHENYLOXYCARBONYL-2,3-DIHYDRO-4H-PYRIDO[3,2-e] [1,2,4]THIADIAZINE 1,1-DIOXYDE**

10 Rdt : 50-55%

P.F : 90-95°C(décomposition)

**EXEMPLES PHARMACOLOGIQUES**15 **EXEMPLE A : Etude des courants excitateurs induit par l'AMPA dans les ovocytes de Xenopus****a) Méthode :**

Des ARNm sont préparés à partir de cortex cérébral de rat mâle Wistar par la méthode au guanidinium thiocyanate/phénol/chloroforme. Les ARNm Poly (A+) sont isolés par chromatographie sur oligo-dT cellulose et injectés à raison de 50 ng par ovocyte. Les ovocytes sont laissés 2 à 3 jours en incubation à 18°C pour permettre l'expression des récepteurs puis stockés à 8-10°C.

L'enregistrement électrophysiologique est réalisé dans une chambre en plexiglass® à 20-24°C en milieu OR2 (J. Exp. Zool., 1973, 184, 321-334) par la méthode du "voltage-clamp" à 2 électrodes, une 3ème électrode placée dans le bain servant de référence.

Tous les composés sont appliqués via le milieu d'incubation et le courant électrique est mesuré à la fin de la période d'application. L'AMPA est utilisé à la concentration de 30 µM. Pour chaque composé étudié, on définit la concentration doublant (EC2X) ou quintuplant (EC5X) l'intensité du courant induit par l'AMPA seul (50 à 100 nA).

30

**b) Résultats :**

Les composés de l'invention potentialisent très fortement les effets excitateurs de l'AMPA et leur activité est très nettement supérieure aux composés de référence comme le montre le tableau ci-dessous :

35

		EC2X (µM)	EC5X (µM)
	<b>Diazoxide</b>	400	1 000
40	<b>Aniracetam</b>	1 300	5 000
	<b>Exemple 12</b>	200	400
	<b>Exemple 25</b>	250	800
45	<b>Exemple 5</b>	50	300
	<b>Exemple 3</b>	90	250
	<b>Exemple 8</b>	200	500
50	<b>Exemple 14</b>	300	400
	<b>Exemple 49</b>	500	800
	<b>Exemple 64</b>	29	37
55	<b>Exemple 66</b>	10	16

**EXEMPLE B : Etude des potentiels excitateurs synaptiques induits par la stimulation électrique sur coupe d'hippocamp**

**a) Méthode :**

5

Des coupes transversales d'hippocampe (500  $\mu$ M) de rat mâle Wistar sont préparées à l'aide d'un "tissu chopper" puis incubées durant 45 minutes dans un milieu sans calcium contenant 10 mM  $Mg^{++}$ . Elles sont ensuite stabilisées dans du Krebs ajusté à pH 7,35 et oxygéné par  $O_2/CO_2$  (95 % / 5 %) à température ambiante.

10

Les coupes sont mises en submersion à 35°C et les potentiels excitateurs post-synaptiques (PEPS) sont enregistrés dans le champ dendritique des cellules granulaires du dentate gyrus lors de stimulation (50-100  $\mu$ A, 50  $\mu$ sec) toutes les 30 secondes de la voie perforante par électrode bipolaire de tungstène.

L'acquisition et l'analyse des PEPS sont réalisées grâce à un convertisseur A-D, une interface TL-1 et un software "pCLAMP".

L'amplitude et la durée des PEPS sont évaluées sur l'onde négative par rapport au courant de base.

15

Les composés sont appliqués durant 10 à 20 minutes dans le bain de superfusion contenant du  $MgSO_4$  (1 mM) afin de bloquer l'activation des récepteurs NMDA. Pour chaque composé, on définit la concentration augmentant de 50 % l'amplitude (A50) ou la durée (D50) du PEPS.

**b) Résultats :**

20

Les composés de l'invention augmentent la durée du PEPS à doses plus faibles que les composés de référence comme le montre le tableau suivant :

25

	D50( $\mu$ M)
<b>Aniracetam</b>	3 000
<b>Diazoxide</b>	560
<b>Exemple 12</b>	100
<b>Exemple 5</b>	130
<b>Exemple 3</b>	240
<b>Exemple 49</b>	300

35

De plus, les composés de l'invention exercent des effets originaux par rapport aux composés de référence et notamment au Diazoxide. En effet, ce dernier exerce davantage ses effets excitateurs vis-à-vis de la durée du PEPS comme le montre le rapport D50/A50 qui est égal à 0,5. Par contre, les dérivés de l'invention peuvent soit augmenter préférentiellement la durée, soit préférentiellement l'amplitude comme le montre le tableau suivant :

45

	D50/A50
<b>Diazoxide</b>	0,5
<b>Exemple 5</b>	0,6
<b>Exemple 12</b>	0,65
<b>Exemple 3</b>	0,9
<b>Exemple 14</b>	1,25
<b>Exemple 49</b>	1,55

50

55

**EXEMPLE C : Etude des effets facilitateurs de l'excitation cérébrale induite par un stress auditif chez la Souris DBA2**

**a) Méthode :**

5

Des souris DBA2 (Iffa-Credo, l'Arbresic, France) âgées de 21 à 26 jours sont soumises à un stress sonore dans une enceinte isolée.

10

Ce stress entraîne des symptômes d'excitation puis des convulsions s'il est appliqué à forte intensité (1.400 Hz, 100 dB). Ces conséquences comportementales sont antagonisées par les composés bloquant la neurotransmission glutamatergique.

Appliqué à faible fréquence (1.800 Hz, 100 dB), le stress sonore entraîne peu ou pas de symptômes d'excitation.

Les composés facilitant la neurotransmission glutamatergique peuvent potentialiser ces symptômes qui sont alors cotés pour chaque animal de 1 à 4 selon leur intensité.

15

Chaque groupe d'animaux (n=10) reçoit le composé par voie IP, 30 minutes avant le stress sonore. Un groupe contrôle (n=10) reçoit le solvant.

La dose doublant le score d'excitation par rapport au score témoin est mesurée.

**b) Résultat :**

20

La potentialisation *in vitro* des courants induits par l'AMPA s'exprime *in vivo* puisque le composé de l'exemple 66 dont l'EC<sub>2</sub>X est de 10 µM, double le score d'excitation à la dose de 1 mg/Kg IP. Dans les mêmes conditions d'administration, le diazoxide et l'aniracetam sont inactifs.

25

**EXEMPLE D : Recherche d'effets toxiques**

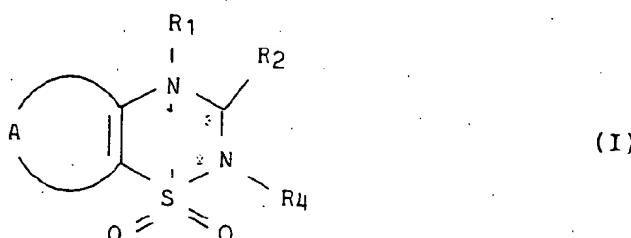
Administrés par voie orale, les composés de l'invention n'entraînent ni mortalité, ni symptômes comportementaux signant une toxicité, jusqu'à la dose maximale testée de 300 mg/kg.

30

**Revendications**

**1. composés de formule (I) :**

35



40

45 dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un groupement choisi parmi :
  - . hydrogène,
  - . R<sub>3</sub> avec R<sub>3</sub> représentant un radical choisi parmi alkyle inférieur, alcényle inférieur et alcynyle inférieur, R<sub>3</sub> étant non substitué ou substitué,
  - . cycloalkyle,
  - . cycloalkyle substitué,
  - . cycloalkylalkyle inférieur,
  - . cycloalkylalkyle inférieur substitué,
  - . acyle inférieur,
  - . alkoxycarbonyl inférieur,
  - . arylcarbonyl non substitué ou substitué sur le noyau aryle,
  - . aryloxycarbonyl non substitué ou substitué sur le noyau aryle,

50 ou R<sub>1</sub> forme entre les atomes 3 et 4 du cycle thiadiazinique, présent dans la formule (I), une double

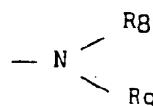
55

55 ou R<sub>1</sub> forme entre les atomes 3 et 4 du cycle thiadiazinique, présent dans la formule (I), une double

liaison ;

- $R_2$  représente un groupement choisi parmi :
  - . hydrogène,
  - .  $R_{10}$  avec  $R_{10}$  ayant la même définition que  $R_3$  ci-dessus,  $R_{10}$  étant non substitué ou substitué,
  - .  $R_{11}$  avec  $R_{11}$  représentant un groupement choisi parmi cycloalkyle, cycloalkylalkyle inférieur, bicycloalkyle, et bicycloalkylalkyle inférieur,  $R_{11}$  étant non substitué ou substitué,
  - .  $O-R_{10}$  avec  $R_{10}$  tel que défini précédemment,
  - . thioxo,
  - .  $-S-R_{12}$ , dans lequel  $R_{12}$  représente un alkyle inférieur,  $R_{12}$  étant non substitué ou substitué,
  - . aryle,
  - . aryle substitué,
  - . et

15



20

dans lequel  $R_8$  et  $R_9$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical choisi parmi :

- . hydrogène,
- . alkyle inférieur,
- . cycloalkyle,
- . cycloalkylalkyle inférieur,
- . un hétérocycle  $R_{13}$  choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine, et thiomorpholine ;
- . ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle  $R_{13}$  tel que défini précédemment,

25

- $R_4$  représente un groupement choisi parmi :

30

- . hydrogène,
- .  $R_{14}$ ,  $R_{14}$  ayant la même définition que  $R_3$  ci-dessus,  $R_{14}$  étant non substitué ou substitué,
- . cycloalkyle,
- . aryle,
- . aryle substitué,
- . acyle inférieur,
- . alkoxycarbonyl inférieur,
- . arylcarbonyl non substitué ou substitué sur le noyau aryle,
- . aryloxycarbonyl non substitué ou substitué sur le noyau aryle,

35

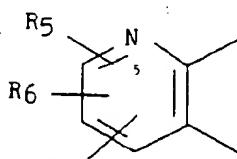
ou

40

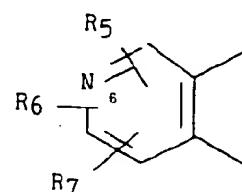
$R_4$  forme entre les atomes 2 et 3 du cycle thiadiazinique, présent dans la formule (I), une double liaison ;

- A forme avec les 2 atomes de carbone qui le portent un noyau pyridinique choisi parmi les groupements  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  et  $A_4$  :

45

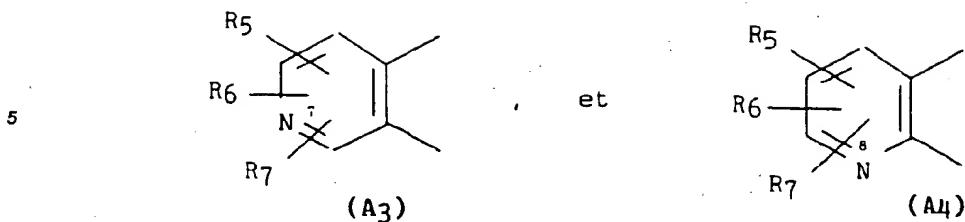


(A1)



(A2)

55



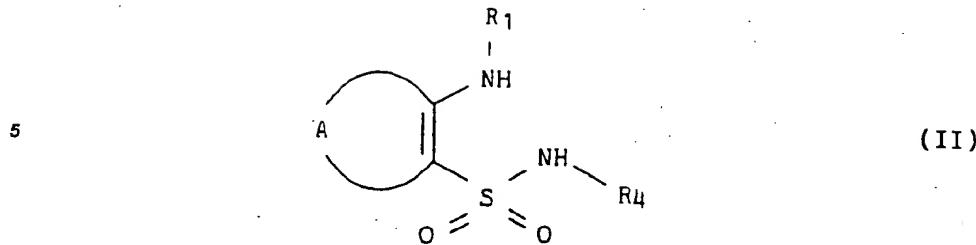
dans lesquels R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical choisi parmi : hydrogène, halogène, alkyle inférieur, hydroxy, thiol, alkoxy inférieur, alkyle-thio inférieur, trifluorométhyle, carboxyle, acyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, amino, alkylamino inférieur et dialkylamino inférieur,

étant entendu que lorsque A représente un groupement de formule A<sub>1</sub> non substitué, R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical amino ou un radical méthyle, et R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> représentent simultanément des atomes d'hydrogène, alors R<sub>1</sub> ne peut pas être un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

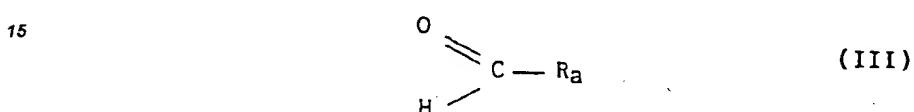
étant entendu que, sauf précisions contraires,

- .. "alkyle inférieur", "alkoxy inférieur", "acyle inférieur" et "alkylthio inférieur" signifient des groupements linéaires ou ramifiés de 1 à 6 atomes de carbone,
- .. "alcényl inférieur" signifie un groupement linéaire ou ramifié de 2 à 6 atomes de carbone compréhendant de 1 à 2 double liaisons,
- .. "alcynyl inférieur" signifie un groupement linéaire ou ramifié de 2 à 6 atomes de carbone compréhendant de 1 à 2 triple liaisons,
- .. "cycloalkyle" signifie un groupement cyclique de 3 à 8 atomes de carbone,
- .. "bicycloalkyle" signifie un groupement bicyclique de 6 à 12 atomes de carbone,
- .. "aryle" signifie phényle ou naphtyle,
- .. "substitué" associé aux groupements R<sub>3</sub>, R<sub>10</sub>, et R<sub>14</sub>, signifie que ces groupements ainsi qualifiés sont substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, hydroxy, et alkoxy inférieur,
- .. "substitué" associé aux groupements "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", et R<sub>11</sub>, signifie que ce groupement ainsi qualifié est substitué par un ou plusieurs radicaux ou groupes choisis parmi oxo, hydroxy, alkyle inférieur, et alkoxy inférieur,
- .. "substitué" associé au groupement aryle signifie que ce groupement ainsi qualifié est substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, hydroxy, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, et trifluorométhyle,
- leurs isomères optiques,
- et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

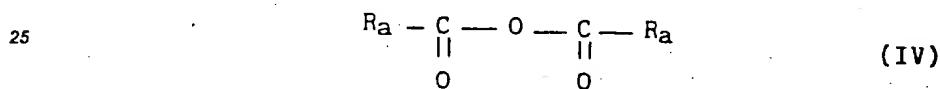
2. Composé selon la revendication 1 qui est le 4-isopropyl-2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde.
3. Composé selon la revendication 1 qui est le 3,4-diméthyl-4H-pyrido[4,3-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde.
4. Composé selon la revendication 1 qui est le 4-méthyl-2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde.
5. Composé selon la revendication 1 qui est le 2,3-diméthyl-2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde.
6. Composé selon la revendication 1 qui est le 4-méthyl-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde.
7. Composé selon la revendication 1 qui est le 4-éthyl-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxyde.
8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :



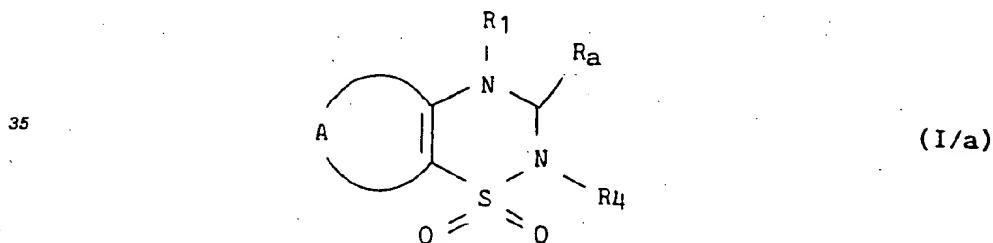
10 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> et A sont tels que définis dans la revendication 1,  
a) - soit avec un composé de formule (III)



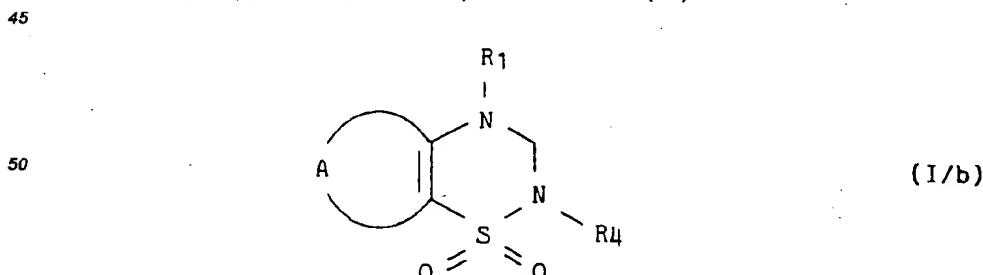
20 dans laquelle R<sub>a</sub> représente un groupement R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, aryle, ou aryle substitué, tels que définis dans la revendication 1,  
ou, à chaud, avec un composé de formule (IV) :



30 pour obtenir les composés de formule (I/a) :



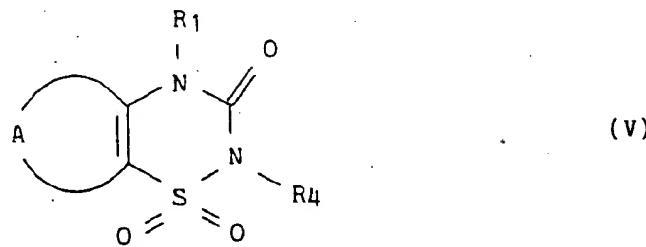
40 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>a</sub> et A sont tels que définis précédemment,  
cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>2</sub> représente un groupement R<sub>a</sub>,  
- soit avec le paraformaldéhyde, l'orthoformiate d'éthyle, ou un anhydride mixte acide formique - acide acétique, pour obtenir les composé de formule (I/b) :



55 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> et A sont tels que définis précédemment,  
cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène,  
ou bien,

b) - avec l'urée pour conduire aux composés de formule (V) :

5



10

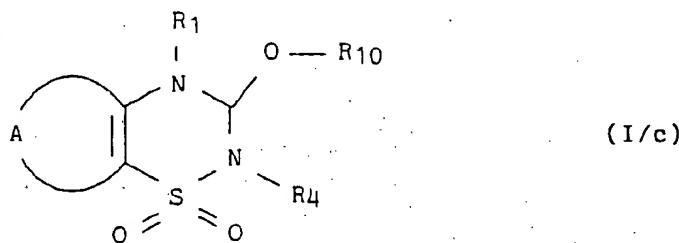
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, et A sont tels que décrits précédemment, qui sont ensuite :

\* salifiés puis mis en réaction avec un composé de formule (VI) :

15

dans laquelle R<sub>10</sub> est tel que défini dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir un composé de formule (I/c) :

20

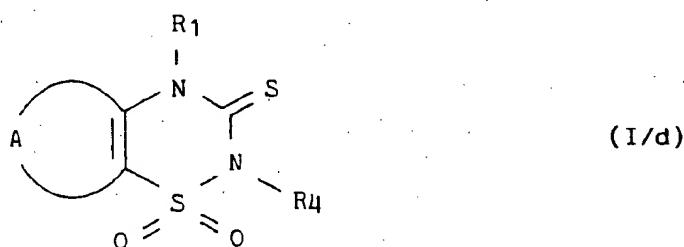


25

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>10</sub> et A sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>2</sub> représente un groupement -O-R<sub>10</sub>,

\* ou bien soumis à un agent de thionation pour obtenir le composé de formule (I/d) :

35



40

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, et A sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>2</sub> représente un groupement thioxo,

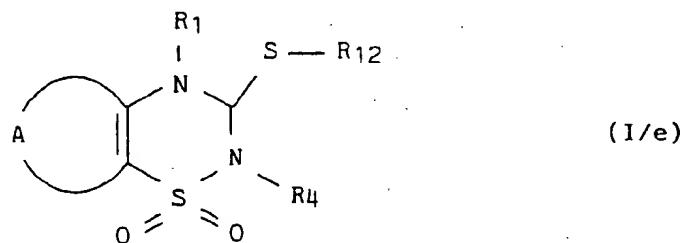
45

composé de formule (I/d) qui est mis en réaction avec un composé de formule (VI) :



dans laquelle R<sub>12</sub> est tel que défini dans la revendication 1 et Hal' représente un atome d'halogène pour obtenir le composé de formule (I/e) :

50



55

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_{12}$ , et  $A$  sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels  $R_2$  représente un groupement alkylthio, composés de formule (I/f) qui peuvent être ensuite soumis à une amine de formule (VII) :

5

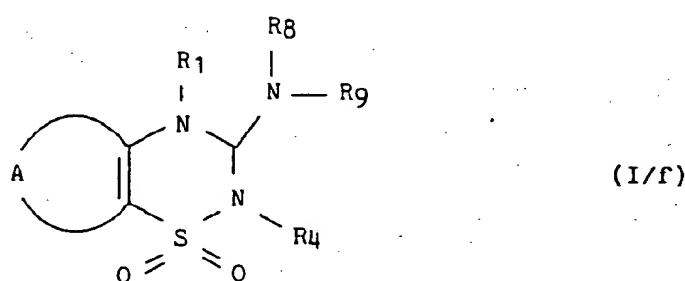


10

dans laquelle  $R_8$  et  $R_9$  sont tels que définis dans la revendication 1 pour obtenir les composés de formule (I/f) :

15

15



20

25

25

30

30

35

35

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ , et  $A$  sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels  $R_2$  représente un groupement  $-NR_8R_9$ .

les composés de formule (I/a) à (I/f) formant l'ensemble des composés de formule (I),

étant entendu que les composés de formule (I/a), (I/b), (I/c), (I/e) et (I/f) peuvent être, le cas échéant, réduits sélectivement afin d'obtenir les composés de formule (I) correspondants où la liaison entre les atomes 2 et 3, ou entre les atomes 3 et 4, du cycle thiadiazinique est saturée,

les composés de formule (I) pouvant être :

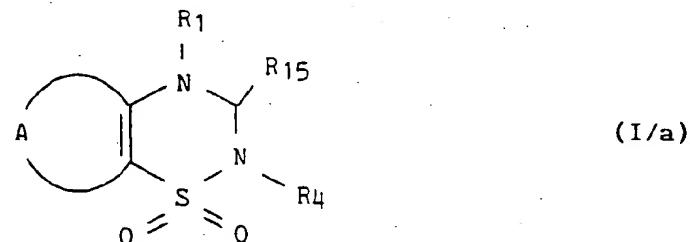
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Procédé d'obtention des composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1 :

40

45

45



50

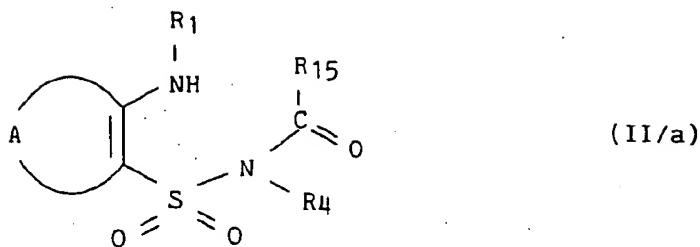
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_4$ , et  $A$  sont tels que définis dans la revendication 1, et  $R_{15}$  représente un groupement  $R_{10}$  ou  $R_{11}$  tels que définis dans la revendication 1,

caractérisé en ce que :

on soumet un composé de formule (II/a) :

55

5



10

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>15</sub> et A sont tels que définis précédemment à un agent cyclisant, afin d'obtenir le composé de formule (II/a) correspondant, les composés de formule (II/a) ainsi obtenus pouvant être :

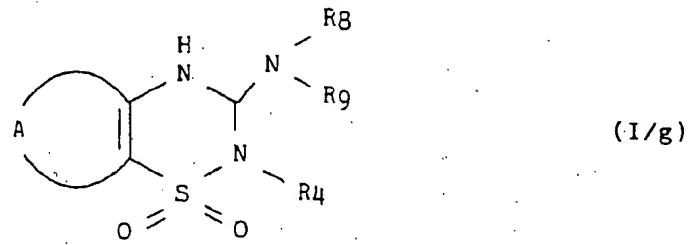
15

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

20

10. Procédé de préparation des composés de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1 :

25



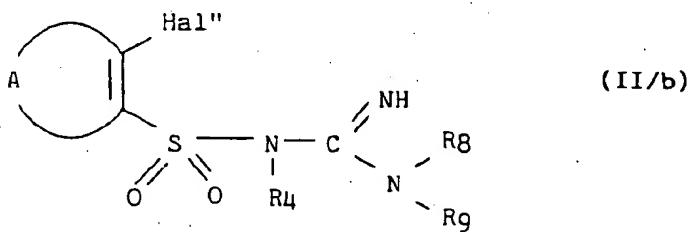
30

dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, et A sont tels que définis dans la revendication 1, cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>2</sub> représente un groupement -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> et R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que :

35

- soit on fait réagir à chaud, en milieu basique, un composé de formule (II/b) :

40



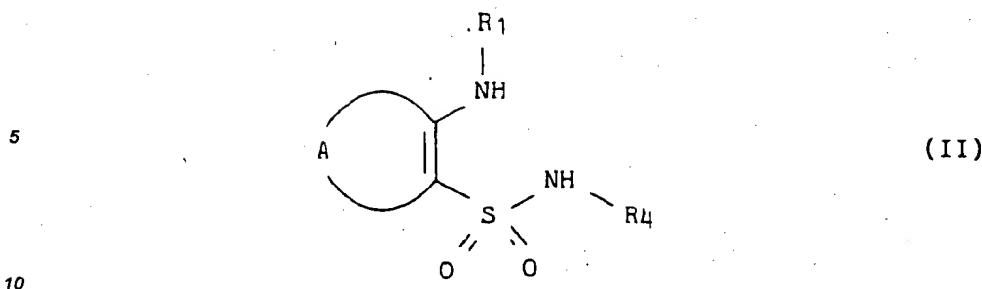
45

dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>9</sub>, et A sont tels que définis précédemment, et Hal" représente un atome d'halogène,

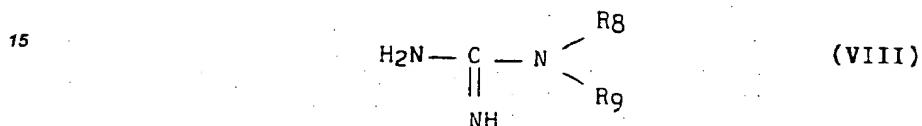
50

- soit on fait réagir un composé de formule (II) :

55



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, et A sont tels que définis précédemment, avec un composé de formule (VIII) :



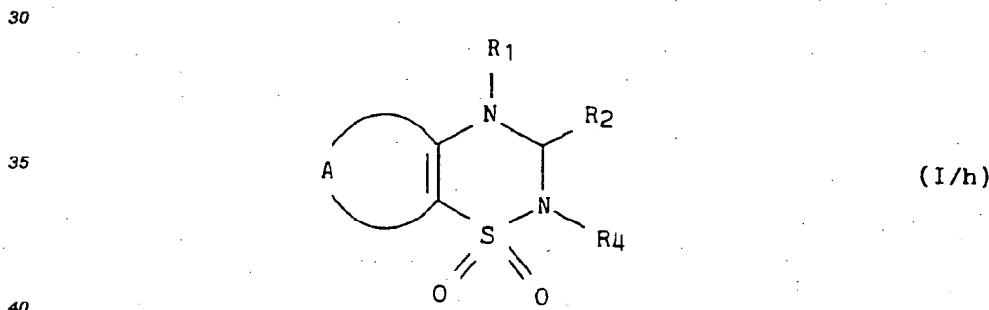
20

dans laquelle R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont tels que définis précédemment, afin d'obtenir le composé de formule (I/g) correspondant, les composés de formule (I/g) pouvant être :

25

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

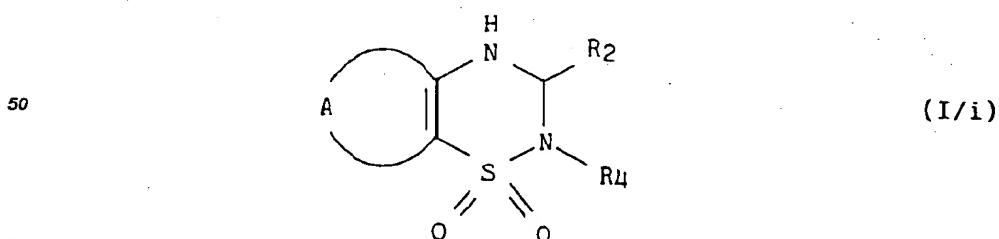
11. Procédé de préparation des composés de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1 :



40

45

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, et A ont la même signification que dans la revendication 1, étant entendu qu'au moins un des substituants R<sub>1</sub> ou R<sub>4</sub> est différent d'un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que, on fait réagir un composé de formule (I/i) :



dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, et A sont tels que définis précédemment avec un composé de formule (XI) :



dans laquelle  $R_1'$  a la même signification que  $R_1$  tel que défini dans la revendication 1 à l'exception de l'hydrogène et  $X'$  présente un groupement partant, et/ou, lorsque  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, avec un composé de formule (XII) :



5 dans laquelle  $R_4'$  a la même signification que  $R_4$  tel que défini dans la revendication 1 à l'exception de l'hydrogène et  $X'$  représente un groupement partant, les composés de formule (I/h) ainsi obtenus pouvant être :

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, sous forme pure ou sous forme de mélange en leurs éventuels isomères optiques,
- et salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10 12. Composition pharmaceutique contenant un composé selon la revendication 1 ou un de ses sels à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules pharmaceutiquement acceptables.

15 13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 contenant un composé selon la revendication 1 ou un de ses sels à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable utile pour le traitement et la prévention des pathologies liées au dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique.

20 14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13 utile pour le traitement et la prévention des désordres mnémocognitifs associés à l'âge et aux syndromes anxieux ou dépressifs, des maladies neuro-dégénératives progressives, de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Pick, de la chorée d'Huntington, de la schizophrénie, des séquelles des maladies neurodégénératives aigües, des séquelles de l'ischémie et des séquelles de l'épilepsie.

25

30

35

40

45

50

55



DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.CLS)
X	GB-A-1 368 948 (MANUFACTURE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES A. CHRISTIAENS) * page 3, colonne de droite; revendications 1,52 *	1,12	C07D513/04 A61K31/54 //(C07D513/04, 285:00,221:00)
D,A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 91, no. 5, 30 Juillet 1979, Columbus, Ohio, US; abstract no. 39441y, S. K. KOTOVSKAYA ET AL 'Synthesis and properties of pyrido(2,3-e)-1,2,4-thiadiazine 1,1-dioxides' page 631 ; * abrégé * & KHIM.-FARM. ZH. vol. 13, no. 4 , 1979 pages 54 - 57	1,12	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 87, no. 9, 29 Août 1977, Columbus, Ohio, US; abstract no. 68437z, K. NODA ET AL 'Pyridothiadiazines' page 562 ; * abrégé * & JP-A-52 042 897 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL)	1,12	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 83, no. 7, 18 Août 1975, Columbus, Ohio, US; abstract no. 58608j, J. DELARGE ET AL 'Synthesis and pharmacological properties of some N-acylsulfonamides' page 483 ; * abrégé * & ANN. PHARM. FR. vol. 32, no. 12 , 1974 pages 657 - 667	1,12	C07D A61K
-/-			
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	4 Juillet 1994	Voyiazoglu, D	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			



## Office européen des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande  
EP 94 40 0627

## DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS									
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.CI.S)						
A	US-A-3 157 647 (J. T. SHEEHAN ET AL) * colonne 1; revendication 1 * -----	1,12							
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CI.S)									
<p>Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Lieu de la recherche</td> <td style="width: 33%;">Date d'achèvement de la recherche</td> <td style="width: 33%;">Examinateur</td> </tr> <tr> <td>LA HAYE</td> <td>4 Juillet 1994</td> <td>Voyiazoglou, D</td> </tr> </table>				Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	LA HAYE	4 Juillet 1994	Voyiazoglou, D
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur							
LA HAYE	4 Juillet 1994	Voyiazoglou, D							
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul      Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie      A : arrière-plan technologique      O : divulgation non-écrite      P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention      E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date      D : cité dans la demande      L : cité pour d'autres raisons      &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>									

THIS PAGE BLANK (USPTO)